# Primär maligne Knochentumoren im Kindesalter

Ein Beitrag mit 57 eigenen Fällen

Monika Kühnhauser

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547005_0013

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. W.Ch. Hecker) der Universitäts
Kinderklinik München im Dr.v.Hauner'schen Kinderspital

# Primär maligne Knochentumoren im Kindesalter - Ein Beitrag mit 57 eigenen Fällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika Kühnhauser
aus
Traunstein

Jahr
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.W.Ch.Hecker
Dekan: Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 17.Juli 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

# G L I E D E R U N G

Thema: Primär maligne Knochentumoren im Kindesalter
Ein Beitrag mit 57 eigenen Fällen

Teil I: Literatur

1 Historische Entwicklung

2 Morbidität und Letalität
2.1. Erwachsene
2.2. Kinder

3. Genese, Ätiologie, Disposition
3.1. Knochenwachstum
3.2. Gewichtsbelastung
3.3. Disponierende Krankheiten
3.3.1. Morbus Paget
3.3.2. Osteomyelitis
3.3.3. Fibröse Dysplasie
3.3.4. Osteochondrom
3.3.5. Multiple Enchondromatose
3.4. Strahlen, radioaktive Stoffe, Karzinogene
3.5. Traumen
3.6. Familiäre Disposition
3.7. Infektion

4. Die Einteilung der Knochentumoren

5. Osteosarkom
5.1. Pathologie
5.1.1. Makropathologie
5.1.2. Mikropathologie
5.1.3. Ultrastruktur
5.2. Anamnese und Symptomatik
5.2.1. Häufigkeit
5.2.2. Altersverteilung
5.2.3. Geschlechtsverteilung
5.2.4. Anamnesendauer
5.2.5. Erste Symptome
5.2.5.1. Schmerzen
5.2.5.2. Schwellung
5.2.5.3. Rötung, Stauung, Wärme
5.2.5.4. Bewegungseinschränkung, pathologische Fraktur
5.2.5.5. Fieber, Allgemeinzustand
5.2.5.6. Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme
5.2.6. Lokalisation
5.3. Diagnostik
5.3.1. Blutwerte
5.3.1.1. BKS
5.3.1.2. Leukozyten
5.3.1.3. alkalische Phosphatase
5.3.1.4. Elektrophorese
5.3.1.5. Katecholamine
5.3.2. Röntgen

5.3.3. Angiographie
5.3.4. Lymphographie
5.3.5. Szintigraphie
5.3.6. Thermographie
5.3.7. Ultraschalluntersuchung
5.3.8. Probeexcision
5.4. Differentialdiagnose
5.5. Verlauf
5.6. Therapie
5.6.1. Operation
5.6.2. Bestrahlung
5.6.3. Cytostatika
5.6.4. Kombinationen
5.6.4.1. Bestrahlung und Cytostatika
5.6.4.2. Bestrahlung und Operation
5.6.4.3. Operation und Cytostatika
5.6.5. Therapie und Prognose
5.6.6. Therapie der Metastasen
5.7. Prognose
5.7.1. Prognose und Therapie
5.7.2. Prognose und Histologie
5.7.3. Prognose und Malignität
5.7.4. Prognose und Ausbreitung
5.7.5. Prognose und Lokalisation
5.7.6. Prognose und Geschlecht

5.7.7. Prognose und Alter
5.7.8. Prognose und Anamnesendauer
5.7.9. Prognose und weitere Daten

6. Parossales Sarkom
6.1. Pathologie
6.1.1. Makropathologie
6.1.2. Mikropathologie
6.2. Anamnese und Symptomatik
6.2.1. Häufigkeit
6.2.2. Altersverteilung
6.2.3. Geschlechtsverteilung
6.2.4. Anamnesendauer
6.2.5. Erste Symptome
6.2.5.1. Schmerzen
6.2.5.2. Schwellung
6.2.5.3. Bewegungseinschränkung
6.2.5.4. Fieber, Rötung
6.2.6. Lokalisation
6.3. Diagnostik
6.3.1. Blutwerte
6.3.2. Röntgen
6.3.3. Angiographie
6.3.4. Lymphographie
6.3.5. Szintigraphie
6.3.6. Thermographie

6.3.7. Ultraschalluntersuchung
6.3.8. Probeexcision
6.4. Differentialdiagnostik
6.5. Verlauf
6.6. Therapie
6.7. Prognose

7. Chondrosarkom
Einteilung der Chondrosarkome
"Mesenchymales Chondrosarkom"
7.1. Pathologie
7.1.1. Makropathologie
7.1.2. Mikropathologie
7.2. Anamnese und Symptomatik
7.2.1. Häufigkeit
7.2.2. Altersverteilung
7.2.3. Geschlechtsverteilung
7.2.4. Anamnesendauer
7.2.5. Erste Symptome
7.2.5.1. Schmerzen
7.2.5.2. Schwellung
7.2.5.3. Bewegungseinschränkung
7.2.5.4. Fieber, Allgemeinzustand
7.2.5.5. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
7.2.6. Lokalisation
7.3. Diagnostik
7.3.1. Blutwerte

7.3.2. Röntgen
7.3.3. Angiographie
7.3.4. Szintigraphie
7.3.6. Thermographie
7.3.7. Ultraschalluntersuchung
7.3.8. Probeexcision
7.4. Differentialdiagnostik
7.5. Verlauf
7.6. Therapie
7.7. Prognose
7.7.1. Prognose und Malignität
7.7.2. Prognose und Lokalisation
7.7.3. Prognose und Therapie

8. Ewing-Sarkom
8.1. Pathologie
8.1.1. Makropathologie
8.1.2. Mikropathologie
8.2. Anamnese und Symptomatik
8.2.1. Häufigkeit
8.2.2. Altersverteilung
8.2.3. Geschlechtsverteilung
8.2.4. Anamnesendauer
8.2.5. Erste Symptome
8.2.5.1. Schmerzen
8.2.5.2. Schwellung
8.2.5.3. Rötung, Erwärmung

8.2.3.4. Fieber, Allgemeinzustand
8.2.4. Lokalisation
8.3. Diagnostik
8.3.1. Blutbild
8.3.1.1. BKS
8.3.1.2. Leukozyten
8.3.1.3. alkalische Phosphatase
8.3.1.4. Elektrophorese
8.3.1.5. Hämoglobin
8.3.1.6. Katecholamine
8.3.2. Röntgen
8.3.3. Angiographie
8.3.4. Probeexcision
8.4. Differentialdiagnostik
8.5. Verlauf
8.6. Therapie
8.7. Prognose
8.7.1. Prognose und Lokalisation
8.7.2. Prognose und Therapie

Teil II: Eigene Ergebnisse

1. Methode

2. Darstellung der 57 eigenen Fälle

3. Die Häufigkeit von primär malignen Knochentumoren in der Kinderklinik der Universität München

4. Histologie

4.1. Verteilung

4.2. Malignitätsgrad der Osteosarkome

4.3. Teleangiektasien und Riesenzellen bei Osteosarkomen

5. Geschlechtsverteilung

6. Altersverteilung

6.1. Altersverteilung zum Zeitpunkt des 1.Symptoms

6.2. Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose

6.3. Durchschnittsalter

6.4. Anamnesenzeiten

7. Häufige Fehldiagnosen

8. Häufigkeit von ätiologischen oder disponierenden Faktoren

8.1. Trauma

8.2. Bestrahlung

8.3. Disponierende Krankheiten

8.4. Familiäre Disposition

8.5. Längenwachstum

9. Symptomatik

10. Lokalisation
10.1. Lokalisation in den Körperhälften
10.2. Lokalisation im Kniegelenksbereich
10.3. Lokalisation in den unteren Extremitäten
10.4. Lokalisation in den langen Röhrenknochen
10.5. Topik in den langen Röhrenknochen

11. TMN - Klassifizierung

12. Blutwerte
12.1. BKS
12.2. Elektrophorese
12.3. Leukozyten

13. Diagnostik
13.1. Röntgendiagnostik
13.2. Histologische Diagnostik
13.3. Probeexcision und Vorbestrahlung
13.4. Angiographie, Szintigraphie, Lymphographie

14. Therapie
14.1. Therapiekombinationen
14.2. Operatives Vorgehen
14.3. Bestrahlung
14.4. Cytostatika

15. Verlauf

15.1. Rezidive

15.2. Metastasen

15.2.1. Häufigkeit von Metastasen

15.2.2. Lokalisation der Metastasen

15.2.3. Metastasenfreie Intervalle in Abhängigkeit von der Therapieform

15.2.4. Therapie der Metastasen

16. Überlebensraten

16.1. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie

16.2. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapie

16.3. Überlebensraten in Abhängigkeit von der TMN-Klassifizierung

Teil III: Diskussion

1. Häufigkeit

2. Anamnese und Symptomatik

3. Diagnose

4. Therapie

5. Verlauf

6. Prognose

Teil IV: Zusammenfassung

Teil V: Literaturübersicht

Primär maligne Knochentumoren im Kindesalter

I. Literatur

1. "Die ärztliche Erfahrung mit Knochensarkomen ist Jahrtausende alt" (OTT 1970).
Prähistorisch sind Knochentumoren beim Dinosaurier nachgewiesen. Zeugnisse über Knochengeschwülste gibt es in der Phase der Entwicklung des Menschen (VIRCHOW) und in der frühen Zeit der abendländischen Kultur. In den Grabkammern der ägyptischen Pyramiden fand man ein 4000 Jahre altes menschliches Skelett mit einer exostosenartigen Knochengeschwulst (OTT 1970).
Es verging eine lange Zeit, bis zum Beginn des naturwissenschaftlich interessierten 19.Jahrhunderts, ehe man sich systematisch mit der Pathologie der Knochengeschwülste beschäftigte.
BOYER benützte zum ersten Mal, zu Beginn des vorigen Jahrhunderts, den Begriff "Osteogenes Sarkom" und verband diesen Begriff mit verschiedenen bösartigen Knochentumoren.
LEBERT unterschied zum ersten Mal 1845 mikroskopisch zwischen Sarkom und Karzinom des Knochens.
VIRCHOW beschrieb die Morphologie dieser Tumoren, unterschied sie aber nicht klar vom Karzinom. 1849 entdeckte ROBIN 2 Typen von Markzellen, die er für die Ausgangszellen der Knochensarkome hielt. Die Studien von

NÉLATON führten etwa um 1860 zu der Erkenntnis, daß Riesenzellgeschwülste eine eigene Gruppe von benignen Tumoren sind.

1879 beschäftigte sich GROSS eingehend mit Knochensarkomen. Seine Beschreibungen von Ursprung, Struktur, klinischen Daten und Behandlung dieser Sarkome sind ein klassischer Beitrag zu diesem Thema (EWING 1942).

Ein entscheidender Schritt nach vorne war aber dann 1920 die Einrichtung des "Registry of Bone Sarcoma" des American College of Surgeons von CODMAN, EWING und BLODGOOD. Zum ersten Mal sammelte man systematisch alle Fälle von Knochentumoren an einer zentralen Stelle und wertete sie nach einheitlichen Kriterien aus. Diese Einrichtung von nationalen oder überregionalen "Knochentumorregistern" hat inzwischen in vielen Ländern der Welt Nachahmung gefunden.

1925/26 konnte CODMAN erste Ergebnisse publizieren.

1927 unternahm KOLODNY aufgrund des nun gesammelten Materials einen ersten Versuch der Einteilung in maligne und semimaligne Geschwulstformen.

In der Folgezeit wurde eine ganze Reihe von neuen Geschwulsttypen beschrieben.

1921 unterschied EWING das inzwischen nach ihm benannte "diffuse endotheliome of bone" von der großen Gruppe der Riesenzelltumoren.

1939 arbeiteten PARKER und JACKSON den Unterschied zwischen Ewing- und Retikulumzellsarkom heraus.
1951 beschrieben GESCHICKTER und COPELAND erstmals das parossale Sarkom.
1971 führte der "atlas of Tumor Pathology - Tumors of Bone and Cartilage" von ACKERMAN und SPJUT schon über 50 verschiedene Arten von benignen, semimalignen und malignen Knochentumoren auf (ÜHLINGER 1973).
Zu Beginn der 70-iger Jahre veröffentlichte die WHO eine Klassifizierung der Knochengeschwülste, die eine internationale Verständigung erleichtern soll. Auf sie soll später noch einmal zurückgegriffen werden.

2. Morbidität und Letalität von Knochentumoren

Wie häufig wird nun der Arzt mit Knochentumoren beschäftigt?

2.1. Beim Erwachsenen machen primäre maligne Knochentumoren etwa 0,66 - 2,7 % aller Malignome aus (NITZSCHE 1974).
HOPPE (1972) nimmt eine Häufigkeit von 0,9 % an.
LARRSON (1974) und ENGFELDT (1970) errechnen für Schweden eine Zahl von 0,4 % (0,3 - 0,45). OHARA stellt 1968 fest, daß etwa 0,5 % aller Malignome primäre Knochensarkome sind. COPELAND (1967) nennt für das M.D. Anderson Hospital in Texas eine Häufigkeit von 0,68 %. Die Mortalität wird in den einzelnen Ländern folgendermaßen angegeben:

In England beträgt nach BOYD (1969) die Mortalitätsrate an primär malignen Knochentumoren in den Jahren 1961 - 1963:

a) für Männer: 5,32 pro 1 Million Einwohner/Jahr

b) für Frauen: 3,34 pro 1 Million Einwohner/Jahr

In Kanada sind nach Berechnungen von PHILLIPS (1965)

a) Männer 7,7 / Million Einwohner / Jahr und

b) Frauen 4,8 / Million Einwohner / Jahr

an primär malignen Knochentumoren verstorben.

In der Bundesrepublik Deutschland sterben pro Jahr etwa 20 von 1 Million Einwohnern an Knochensarkomen; das sind 1 % aller Krebstodesfälle (OTT 1963). FRIEDMAN (1972) gibt für die USA etwa 10 Todesfälle pro 1 Million an.

2.2. Bei Kindern ergeben sich ganz andere Zahlen. Da sarkomatöse Entartungen im Kindesalter sehr viel häufiger vorkommen als beim Erwachsenen (GEERLING 1960, SUTOW 1973, HERZOG 1966), liegen die Zahlen hier weitaus höher.

Während, für alle Altersgruppen gerechnet, etwa 1 % aller Malignome Sarkome des Knochens darstellen, sind es für Kinder etwa 10 % (SUTOW 1975). Zu ähnlichen Zahlen kommt KUFFER (1960), der 6-13 % aller Neoplasien im Kindesalter den malignen Knochentumoren zurechnet. Etwa jeder 10. kindliche Todesfall ist Folge einer Krebserkrankung. Dabei steht die Häufigkeit von Sarkomen

(Weichteile und Knochen) an vierter Stelle hinter Malignomen der blutbildenden Organe, des Gehirns und der Niere (HEISS 1970). KIESEWETTER (1960), WELTE (1974) und OTT (1970) nehmen den Anteil der Knochensarkome an der Gesamtheit der kindlichen Krebssterbefälle mit 3 - 5 % an. SUTOW (1975) findet für die USA im Zeitraum von 1960 - 1966 eine kindliche Mortalität an allen Arten von primär malignen Knochentumoren von 2,87 / Million Einwohner / Jahr der 1 - 14jährigen und von 11,97 / Million Einwohner / Jahr bei den 15 - 19jährigen. Diese Zahlen verdeutlichen, daß maligne Knochentumoren zwar keine sehr häufigen Erkrankungen darstellen, sie aber dennoch besondere Aufmerksamkeit verdienen, da sie etwa 10-20mal häufiger Kinder und Jugendliche betreffen, für die das Schicksal eines Malignoms eine besondere Tragik darstellt.

## 3. Genese, Ätiologie und Disposition

Es existiert bis heute keine befriedigende Erklärung der Krebsentstehung, so auch nicht für die Entstehung von Neoplasmen des Knochens. Doch es gibt für die malignen Knochentumoren einige Ansatzpunkte, die zeigen, daß verschiedene Faktoren zumindest das Geschwulstwachstum begünstigen. Einer dieser Faktoren ist das Wachstum des Knochens selbst.

3.1. Knochenwachstum

Die Tatsache, daß Knochensarkome vornehmlich im Kindes- und Adoleszentenalter auftreten, hat von jeher Überlegungen darüber angeregt, in wieweit das Sarkomgeschehen etwas mit den normalen Wachstums- und Ossifikationsvorgängen im Knochen zu tun hat (PRICE 1958). HEMS hat 1970 eine sehr enge Korrelation zwischen der Mortalität an Knochensarkom und der Wachstumsgeschwindigkeit in der Pubertät festgestellt. Der größte Wachstumsschub erfolgt bei Mädchen mit 12 Jahren, bei Jungen mit 14 Jahren. Entsprechend tritt die größte Sterblichkeit an Knochentumoren bei beiden Geschlechtern etwa 4 Jahre später auf (Mädchen 16 1/2 Jahre, Jungen 18 Jahre). Die insgesamt höhere Mortalität für das männliche Geschlecht liegt in einer absolut höheren Anstiegsrate der Wachstumsgeschwindigkeit. HEMS hält diese Übereinstimmung für zu groß, um zufällig zu sein.

Eine andere Variante dieser Überlegungen stellt FRAUMENI (1967) an, wenn er in einer Meßreihe die Größe von Kindern mit malignen Knochentumoren (25 Osteosarkome, 82 Ewing-Sarkome) mit einer Kontrollgruppe von Kindern mit anderen Neoplasien vergleicht. Er findet einen signifikanten Größenunterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Die Kinder mit osteogenen Sarkomen sind im Durchschnitt sehr viel größer als diejenigen ohne Knochensarkom. Beim Ewing-Sarkom ist der Unterschied weniger eklatant, aber

immer noch signifikant.
IDELBERGER stellt 1960 fest, daß die langen Röhrenknochen unter allen Skelettabschnitten das größte Längenwachstum erfahren. In der unteren Extremität sind es hauptsächlich die dem Kniegelenk zugewandten Epiphysenfugen von Femur und Tibia, in der oberen Extremität die proximale Humerus- bzw. die distale Radiusfuge. Dies korreliert mit Feststellungen nahezu aller Autoren, die sich mit primär malignen Knochentumoren beschäftigt haben, nach der die Hauptmanifestationsorte von Knochensarkomen im distalen Femur bzw. den proximalen Anteilen von Tibia und Humerus liegen.
2 Regeln kann man demnach für das Wachstum von Knochentumoren festlegen (IDELBERGER 1960, WEBER 1969):
"1) Die Geschwulstform entspricht im wesentlichen demjenigen örtlichen Vorgang, der sich in der normalen Osteogenese an dieser Stelle abspielt.
2) Die Manifestationsperiode entspricht der Zeitperiode der höchsten biologischen Aktivität der Ausgangszelle. Daraus ist es berechtigt, von einem Prädilektionsort und einem Prädilektionsalter zu sprechen und in die diagnostischen Überlegungen miteinzubeziehen."
3.2. Ein weiterer ätiologischer Faktor, der das gehäufte Auftreten von Osteosarkomen in der Knieregion erklären könnte, ist die Gewichtsbelastung. WOLKE und NIELSEN haben 1966 festgestellt, daß Osteosarkome bei

Hunden 1,6 mal häufiger in der vorderen Extremität auftreten, als in den Hinterbeinen. Sie schließen daraus, daß die Gewichtsbelastung eventuell die zelluläre Reaktion des Knochengewebes auf andere externe Faktoren, wie z.B. Viren verändern könnte (in LARSSON 1974). Dies sind jedoch Hypothesen, die noch einer kritischen Prüfung standhalten müssen.

2.3. Ganz sicher stellen bestimmte Krankheiten disponierende Faktoren für Knochensarkome dar, so z.B. Morbus Paget, Osteomyelitis, fibröse Dysplasie, aber auch primär benigne Tumoren können sekundär maligne entarten, so z.B. Riesenzellgeschwülste, Osteochondrome, Enchondromatosen (Mb. Ollier), Exostosen.

3.3.1. Morbus Paget, oder Osteodystrophia deformans:

"Die Entwicklung von Knochensarkomen bei Ostitis deformans Paget ist eine unbestrittene Tatsache." (DOMINIOK 1971). Unterschiedlich ist die Häufigkeit, mit der ein Morbus Paget sarkomatös entartet. MC KENNA (1966) gibt einen Anteil von 6 % der sog. Paget-Sarkome an der Gesamtzahl der Osteosarkome an, DAHLIN (1967) von 3,3 %, JAFFE (1958) von 2-3 % und DOMINIOK (1971) von 2,04 %. Da der Morbus Paget eine Erkrankung des höheren Alters darstellt, machen einen Großteil der Knochensarkome im fortgeschritteneren Alter Paget-Sarkome aus. WEINFELD (1962) beobachtet bei 5 von 11 über 60jährigen Patienten mit Osteoarkom eine Entstehung auf dem Boden eines Morbus Paget. DOMINIOK hat

271 in der Literatur beschriebene Fälle von Paget-Sarkomen untersucht und in Altersgruppen zusammengestellt. Dabei ergab sich folgende Verteilung: 1.Dekade: 0, 2.Dekade: 0, 3.Dekade: 1, 4.Dekade: 6, 5.Dekade: 39, 6.Dekade: 89, 7.Dekade: 95, 8.Dekade: 39, 9.Dekade: 2. Die Prognose der Sarkome auf dem Boden eines Morbus Paget ist nach übereinstimmender Meinung aller Autoren besonders schlecht. Kaum ein Patient erreicht die 5-Jahres-Grenze.

3.3.2. Die Möglichkeit, daß ein maligner Tumor auf dem Boden einer chronischen Osteomyelitis entsteht, wird nach JAFFE (1958) allgemein anerkannt. Das Entartungsrisiko ist aber mit 0,5 % wesentlich geringer als beim Morbus Paget und wird mit der modernen Therapie der Osteomyelitis weiter zurückgehen.

3.3.3. LEE (1969) berichtet von 2 Fällen, bei denen ein Sarkom auf dem Boden einer fibrösen Dysplasie entstanden sein soll. Doch auch primär benigne Knochentumoren können sekundär entarten.

3.3.4. So berichtet DAHLIN (1967), daß bei 2 von 600 Fällen von Osteosarkomen ein Osteochondrom die Primärveränderung gewesen sein soll. LICHTENSTEIN (1972) errechnet eine Entartungshäufigkeit von 1-2 % für Osteochondrome.

3.3.5. Bei der multiplen Enchondromatose (Olliersche Krankheit) beträgt das Entartungsrisiko sogar 11 % (LIEBEGOTT 1969).
"Die chirurgische Entfernung solcher gutartiger Geschwülste ist daher als Präventivmaßnahme angezeigt" (LIEBEGOTT 1969).
Ein besonderes Problem stellen
3.3.6. die Riesenzellgeschwülste (RZG) dar. ÜHLINGER hat sich 1973/74 sehr eingehend mit den RZG befaßt und stellte fest, daß etwa 10 % der RZG primär maligne sind. Alle anderen malignen RZG sind sekundär aus benignen Formen durch verschiedene Manipulationen, wie Kürettage, Kauterisation und/oder Bestrahlung entstanden (COPELAND 1967, HELLNER 1951). Damit wäre ein vierter ätiologischer Faktor in der Entstehung von Knochensarkomen angesprochen, nämlich
3.4. Strahlen, radioaktive Stoffe und Karzinogene
Daß ionisierende Strahlen die Geschwulstentstehung begünstigen können, ist allgemein in der Onkologie bekannt. Klassisches Beispiel ist die Knochensarkomentstehung bei den Leuchtzifferblattmalerinnen. Aber auch iatrogen werden immer wieder Fälle von Knochensarkom provoziert. Zahlreiche Autoren (SUTOW 1975, ALPERT 1973, AUERBACH 1951, LI 1974) berichten über Fälle von Knochensarkom, die nach einer Latenzperiode von 4-30 Jahren nach Bestrahlung anderer Krankheiten (z.B. Hodentumor,

Hämangiome, Tbc) mit Dosen von 2500-16000 R aufgetreten sind.

Aber auch inkorporierte radioaktive Stoffe, wie Sr 90, das als radioaktiver Niederschlag nach Atombombenversuchen niedergeht und sich im Knochen anreichert, das Thorium-x-haltige Präparat, das therapeutisch bei Knochen-Tbc gegeben wurde oder Radium, das zu therapeutischen Zwecken bei einer Menge anderer nicht-tumoröser Krankheiten eingesetzt wurde, ließen die Rate an Knochentumoren erheblich ansteigen. In den von MC KENNA (1966) und DAHLIN (1967) veröffentlichten Studien über osteogene Sarkome waren 3,9 bzw. 2,6 % strahleninduziert. Zur Sarkomentstehung führten aber meist nur massive Dosen von einigen Tausend R. Ständige leichte Erhöhung der Strahlenexposition hat offenbar keine Wirkung auf die Geschwulstentstehung. So fand BOYD (1969) in England keine statistische Korrelation zwischen der Radioaktivität des Trinkwassers in verschiedenen Regionen und der Sterblichkeit an Knochentumoren. Auch BERGSTRÖM konnte 1973 keinen Zusammenhang zwischen Osteosarkomhäufigkeit und Strahlenexposition der Bevölkerung nachweisen.

Tierexperimentell kann man durch Implantation von karzinogenen Stoffen, wie Benzpyren oder Methylcholantren Sarkome erzeugen. Praktisch hat dies für den Menschen

jedoch keine Bedeutung (OTT 1963). Eine, für den Menschen wesentliche Bedeutung hat hingegen die Frage, ob Knochensarkome nach

3.5. Traumen entstehen können. Keine Frage in der Genese der Knochensarkome wurde bisher so heftig diskutiert wie diese.

Die Häufigkeit von Traumaanamnesen schwankt in der Literatur zwischen 12 % (SWEETNAM 1971) und über 50 % (COLEY-COLEY 1926). Während ältere Veröffentlichungen (COLEY-COLEY 1926, EWING 1942, MC SWAIN 1949) das Trauma durchaus als sarkomauslösenden Faktor betrachten, bezweifeln jüngere Autoren (MC KENNA 1966, AAKHUS 1963, LEE 1969, HELLNER 1965, BÖSCH 1969) dies immer mehr. Man glaubt, daß die Geschwulst schon vor dem Trauma existent war, dann aber durch ein Ereignis, das den Menschen auf seinen Körper aufmerksam werden läßt, bemerkt wird. Außerdem kommt die Traumaanamnese dem Kausalitätsbedürfnis des Menschen nach und so werden eventuell nachträglich Bagatelltraumen überbewertet, denen man sonst keine Beachtung geschenkt hätte. TRÖLL hat sich 1932 sehr eingehend mit dem Thema "Trauma und Knochensarkom" beschäftigt. Ihn interessierte das Problem von der versicherungsrechtlichen Seite. Er stellt fest, daß es bisher nicht gelungen ist, experimentell nachzuweisen, daß Gewalteinwirkungen jeglicher Art Knochen-

sarkome provozieren können. Trotzdem räumt er für medizinische Gutachterfragen die Möglichkeit ein, daß etwa einer von 6-7 Sarkomfällen traumainduziert sein könnte.

Hypothetisch und umstritten wie dieser letzte Punkt sind noch einige andere Faktoren, die die Sarkomentstehung begünstigen sollen.

3.6. So vermutet LEE (1969) eine familiäre Disposition. Er berichtet von einem Mädchen mit Knochensarkom, dessen Bruder und Mutter ebenfalls an einem Knochentumor verstorben sind.

3.7. Neueste Forschungen beschäftigen sich mit der infektiösen Genese von Knochensarkomen. Immunofluoreszenzstudien von MORTON (1968) haben einen hohen Antikörpertiter im Serum von Patienten mit Osteosarkom und deren Angehörigen ergeben. Auch JENSEN (1971) beschäftigte sich mit der Virusgenese von Osteosarkomen. Er fand einen extrem hohen "Masern - Antikörpertiter" bei Osteosarkompatienten und deren Angehörigen, ferner auffallende intrazellulärverzweigte tubuläre Strukturen in den sarkomatös entarteten Zellen. In neuesten Studien berichtet PINKEL (1976), daß es gelungen sei, durch Injektion von Extrakten aus menschlichen Osteosarkomen in Hamstern eine Vielzahl von mesenchymalen Tumoren auszulösen. Bei Mäusen konnte die Virusgenese von Knochen-

tumoren nachgewiesen werden. Der FBJ-Osteosarcom-Virus ist ein RNA-Virus mit c-typ-Partikel-Morphologie. Nach LAMPERT (1974) und PRITCHARD (1976) spielt auch die Immunitätslage des Wirts eine Rolle bei der Tumorentstehung. LENNERT (1971) erwähnt, daß auch die Verwendung von Immunsuppressiva die Entstehung von Malignomen begünstigen kann.

4. Die Einteilung der Knochentumoren

Wie oben erwähnt, hat seit 1920 die Erforschung der Knochentumoren und ihre Einteilung eine enorme Entwicklung erfahren. 1927 unterschied KOLODNY noch folgende Geschwulstformen: Osteogene Sarkome, Ewing-Sarkome, Myelom, Riesenzellgeschwülste, Angioendotheliom und extraperiostale Sarkome (ÜHLINGER 1973). 1939 stellte Ewing eine neue Einteilung vor, in der er 7 Hauptgruppen mit jeweils einigen Untergruppierungen vorschlägt:

1) Osteogenic Sarcoma
2) Chondrosarcoma
3) Giant - cell - series
4) Angioma series
5) Myeloma series
6) Reticulum - cell - sarcoma
7) Liposarcoma

Weitere Klassifizierungsschemata folgten (HELLNER 1965, SWOBODA 1969, KUFFER 1970) und brachten weitere Klarheit.

1972 veröffentlichte die WHO in Genf eine von SCHAJOWITZ, ACKERMAN SISSONS, SOBIN und TORLANI zusammengestellte histologische Typisierung der Knochengeschwülste mit dem Ziel, eine Verständigungsbasis zu schaffen, mit der auf internationaler Basis gearbeitet werden kann.

Diese sieht folgende Einteilung vor:

I Knochenbildende Geschwülste

A Benigne

1) Osteom

2) Osteoid - Osteom und Osteoblastom

B Maligne

1) Osteosarkom (osteogenes Sarkom)

2) Iuxtacorticales Osteosarkom (parossales Sarkom)

II Knorpelbildende Geschwülste

A Benigne

1) Chondrome

2) Osteochondrome

3) Chondroblastome

4) Chondromyxoidfibrome

B Maligne

1) Chondrosarkom

2) Iuxtacorticales Chondrosarkom

3) Mesenchymales Chondrosarkom

III Riesenzellgeschwülste

IV Knochenmarksgeschwülste

1) Ewing Sarkom

2) Retikulosarkom

3) Lymphosarkom des Knochens

4) Myelom

V Gefäßgeschwülste

A Benigne

1) Hämangiom

2) Lymphangiom

3) Glomustumor

B Semimaligne oder unbestimmt

1) Hämangioendotheliom

2) Hämangiopericytom

C Maligne

1) Angiosarkom

VI Weitere Bindegewebsgeschwülste

A Benigne

1) Desmoplastisches Fibrom

2) Lipom

B Maligne

1) Fibrosarkom

2) Liposarkom

3) Malignes Mesenchymom

4) Undifferenziertes Sarkom

VII Andere Tumoren

1) Chordom

2) Adamantiom des langen Röhrenknochens

3) Neurilemmom

4) Neurofibrom

VIII Nicht klassifizierbare Geschwülste

IX Geschwulstähnliche Läsionen

1) Solitäre Knochencyste

2) Aneurysmatische Knochencyste

3) Iuxtaartikuläre Knochencyste

4) Metaphysärer Knochendefekt

5) Eosinophiles Granulom

6) Fibröse Dysplasie

7) Myositis ossificans

8) Brauner Tumor bei Hyperparathyreoidismus

Auch dieser Arbeit liegt diese Einteilung zu Grunde und wir werden versuchen, anhand dieses Schemas die wichtigsten, im Kindesalter vorkommenden malignen Geschwulsttypen genauer zu beschreiben.
Es handelt sich dabei um

1) das Osteosarkom
2) das iuxtacorticale Osteosarkom
3) das Chondrosarkom
4) das Ewing-Sarkom

Alle anderen hier aufgeführten Geschwulsttypen sind entweder in allen Altersgruppen extrem selten, so z.B. das Liposarkom oder das Angiosarkom oder speziell im Kindesalter eine Rarität, so z.B. das Myelom, so daß eine ausführliche Besprechung hier nicht für nötig gehalten wird.
Der Besprechung des Osteosarkoms müssen noch einige allgemeingültige Anmerkungen bezüglich der Diagnostik und Therapie vorangestellt werden.

Die einzelnen Arten von Knochensarkomen

5. Das Osteosarkom

5.1. Histologie

5.1.1. Makropathologie

Das Osteosarkom entsteht hauptsächlich in den metaphysären Teilen des Knochens. Es hat meist, wenn es zu pathologischen Inspektion kommt, die Kortikalis von der Markhöhle her bereits durchbrochen und das Periost abgehoben. Das Periost stellt eine Barriere dar. Es kann sich enorm ausweiten, ehe es durch den Druck von innen zerstört wird. Eventuell kann man subperiostale reaktive Knochenneubildungen beobachten, die röntgenologisch als "Codman-Dreiecke" imponieren. Sie sind für die Biopsie jedoch wertlos, da sie kein Tumorgewebe enthalten (SANDRITTER 1973). Das Osteosarkom kann im weiteren Verlauf die umgebenden Weichteile infiltrieren. Die Ausbreitung im Knochen selbst erstreckt sich auf der einen Seite meist in die Epiphyse, manchmal sogar in den Gelenkknorpel, auf der anderen Seite oft erstaunlich weit in die Markhöhle, über den röntgenologisch sichtbaren Befall hinaus. Dieser Tatsache muß in der Therapie Rechnung getragen werden (DAHLIN 1967). Bei der Mehrzahl der Osteosarkomen erkennt man einen zentralen Anteil in der Markhöhle, welcher meist auffallend stark verkalkt ist (DOMINIOK 1971). Es gibt daneben auch weniger

sklerosierende Arten, die osteolytischen Sarkome. Sie zeigen oft Nekrosen und cystische weiche Blutungsherde (LICHTENSTEIN 1972). Je nach dem Gehalt an Bindegewebe, Knorpel oder verkalktem Osteoid, zeigt der Tumor fest-elastische, glasige oder harte Konsistenz. Die Farbe wechselt dementsprechend von grau über bläulich-grau zu gelblich-weiß (Niederländisches Knochentumor-register = NTR 1973).

5.1.2. Mikropathologie

Osteosarkome zeigen eine sehr große Vielfalt in ihrem histologischen Bild. Der Definition des osteogenen Sarkoms, wie sie von LICHTENSTEIN (1972) postuliert wurde, stimmen jedoch die meisten Autoren zu (DOMINIOK 1971, SUTOW 1975, DAHLIN 1967). LICHTENSTEIN verlangt, daß folgende 2 Kriterien erfüllt sein müssen, um den Tumor als osteogenes Sarkom auszuweisen:

"1) The presence of a frankly sarcomatous stroma and 2) the direct formation of tumor osteoid and bone tissue by this malignant connective tissue."

SCHAJOWITZ (1972) charakterisiert das Osteosarkom folgendermaßen: "A malignant tumour, characterized by the direct formation of bone or osteoid tissue by the tumour cells."

Von dieser Grunddefinition ausgehend teilen sehr viele Autoren, so z.B. DAHLIN (1967), LINDBOM (1971) oder das Niederländische Knochentumorregister (1973) die Osteosarkome je nach dem vorherrschenden geweblichen Bild in osteoblastische, chondroblastische oder fibroblastische Formen ein. Gemeinsames Kriterium bleibt die Osteoidbildung. Nach DAHLIN (1967) sind etwa 50 % der Osteosarkome osteoblastisch, während die chondro- bzw. fibroblastische Differenzierungsrichtung je 25 % ausmachen. LINDBOM (1961) findet etwa 70 % osteoblastische Formen, chondro- und fibroblastische Formen sind mit etwa 15 % vertreten.

Eine andere Einteilung nimmt SANDRITTER (1973) vor: Er unterscheidet zwischen osteoplastischen Formen, bei denen polymorphe Spindelzellen im Vordergrund stehen und osteolytischen Formen, in denen Riesenzellen, Osteoklasten ähnlich, das mikroskopische Bild beherrschen.

Normalerweise zerstört der Tumor die ursprünglichen Knochenbälkchen. Nur in den stark osteoblastischen-sklerosierenden Tumoren kann man beobachten, daß der Tumorknochen die Originalbälkchen wie ein Rahmen umwächst (LICHTENSTEIN 1972).

DOMINIOK (1971) beschreibt das osteogene Sarkom, wie es sich unter dem Mikroskop darstellt, folgendermaßen: "Im Tumorgewebe findet man große zelldichte Areale mittelgroßer, großer und sehr großer Zellen, die keine Ordnung erkennen lassen. Sie haben eine ausgeprägte Zell- und Zellkernpolymorphie und Hyperchromasie. Regelhafte und pathologische Mitosen sind überall zu beobachten. Ausgesprochen spindelige oder kleine runde Zellareale stellen seltenere Befunde dar. Der Anteil der Riesenzellen schwankt von fehlend bis häufig. Die Tumorzellen bilden regellos Osteoid, dessen Verkalkungs- und Mineralisationsgrad stark wechselt. Reifes Knochengewebe wird nur selten gebildet. Chondroblastische Bezirke bauen sich aus unreifem oder hyalinem Knorpel auf, die fibroblastischen aus Spindelzellen, die kollagene Fasern bilden. Dabei zeigen diese geweblichen Differenzierungskomponenten ebenfalls alle Kriterien der Bösartigkeit und entsprechend infiltrierendes und destruierendes Wachstum."
Nach MEISTER (1975) kommen auch sogenannte teleangiektatische Osteosarkome mit geringer Osteoidbildung und großen blutgefüllten Endothelräumen vor. Diese Formen können einer aneurysmatischen Knochencyste sehr ähnlich sein.

5.1.3. Ultrastruktur

GHADIALLY (1970) untersuchte die Ultrastruktur von Osteosarkomzellen: Er fand, daß sie elektronenmikroskopisch den Osteoblasten ähneln und daß gut-differenzierte Bezirke des Tumors fähig sind, Osteoid und Knochen zu bilden; Osteosarkome gehen also von knochenbildenden Zellen aus.

5.2. Anamnese und Symptomatik

5.2.1. Häufigkeit

Nach JAFFE (1958) ist das Osteosarkom wohl der häufigste primär maligne Knochentumor.

Das Niederländische Knochentumorregister (NTR 1973) findet 40 % Osteosarkome unter allen primär malignen Knochentumoren. Es schließt allerdings das multiple Myelom von den Berechnungen aus, während DAHLIN (1967) unter Einbeziehung der multiplen Myelome eine Häufigkeit von 21,9 % in allen Altersgruppen errechnet. Da aber nach SWOBODA (1969) die Myelome beim Kind extrem selten sind, dürfte die Angabe von HEISS (1970) zutreffen, der in seinem Krankengut einen fast 50 %igen Anteil der Osteosarkome unter den primär malignen Knochentumoren findet.

5.2.2. Altersverteilung

Von allen Autoren wird der Häufigkeitsgipfel des Osteosarkoms übereinstimmend in der 2. Dekade des Lebens

angegeben (CHRISTENSEN 1925, POPPE 1968, PRICE 1955, AAKHUS 1963, KUFFER 1970, WEBER 1969, NTR 1973, DOMINIOK 1971). Bei WEINFELD (1962) und ADLER (1974) liegen jeweils 47 % der Erkrankungen in der 2. Dekade. DAHLIN (1967) errechnet die gleiche Zahl, während LEE (1969) 63 % aller Osteosarkome im Alter von 10 - 19 Jahren sieht. PRICE (1955) gibt einen nochmaligen Anstieg der Osteosarkome im höheren Alter an, der hauptsächlich auf die Paget-Sarkome zurückgeführt wird.

Das Durchschnittsalter für Osteosarkome beträgt nach MC KENNA (1966) 17 Jahre. CEDERLÖF (1960) errechnet einen Wert von 20 Jahren.

5.2.3. Geschlechtsverteilung

Auch bezüglich der Geschlechtsverteilung herrscht bei den Autoren Einigkeit. Während die Prozentangaben meist um 60 % $\pm$ 2 % für Männer und etwa 40 % für Frauen schwanken (SWEETNAM 1971, CHRISTENSEN 1925, LINDBOM 1961, KUFFER 1970, HAYLES 1960, DAHLIN 1967) gibt es beim Zahlenverhältnis doch immerhin Differenzen von 1,1 : 1 (♂ : ♀) (POPPE 1968) zu 2,2 : 1 (♂ : ♀) (WEINFELD 1962). Meist werden aber Zahlen von 1,3 : 1 - 1,6 : 1 genannt (LARSSON 1974, PRICE 1955 u.v.a.). Auf ein interessantes Phänomen macht uns PRICE (1955) aufmerksam: Er bemerkt, daß in den höheren Alters-

gruppen die Prävalenz des männlichen Geschlechts abnimmt und mehr Frauen befallen werden. Ähnliches dokumentiert sich in den Zahlen des NTR (1973); dort findet man nämlich für alle Altersgruppen eine Rate von 1,4 : 1. Unter 30 Jahren beträgt die Rate 1,8 : 1 (♂ : ♀), über 30 Jahren kehrt sich die Rate in 0,6 : 1 (♂ : ♀).

5.2.4. Anamnesendauer

Für das Osteosarkom liegt die charakteristische Anamnesendauer zwischen 1 Monat und etwa einem Jahr (POPPE 1968).

CODMAN (1926) gibt 2-12 Monate an, AAKHUS (1973) 1-24 Monate, KUFFER (1970) 4-12 Monate und WEBER (1969) 2 Wochen bis 11 Monate. Die durchschnittliche Anamnesendauer wird von AAKHUS (1963) und KUFFER (1970) übereinstimmend mit 3,8 Monaten angegeben, MC KENNA (1966) errechnet für das Osteosarkom 4,1 Monate. Fälle mit einer kurzzeitigen Anamnese verlaufen meist besonders bösartig.

5.2.5. Erste Symptome

Die Kardinalsymptome des Osteosarkoms sind

5.2.5.1. Schmerzen und

5.2.5.2. Schwellung

Die initiale Schmerzangabe bestätigen alle Autoren (KUFFER 1970, LICHTENSTEIN 1972, DOMINIOK 1971, NTR 1973,

MICHAEL 1964). Nach HEISS (1970) und DAHLIN (1967) können die Schmerzen erst intermittierend auftreten, um dann später in einen Dauerschmerz überzugehen. Sie sind meist bewegungsunabhängig und oft in der Nacht stärker (COLEY-COLEY 1926). Nach ROWLAND (1960) können die Schmerzen zu Beginn der Krankheit in eine andere Körperregion projiziert werden, typisch z.B. der von der Knieregion in die Hüfte ausstrahlende Schmerz.
Das 2.Hauptsymptom beim Osteosarkom ist die Schwellung. SWEETNAM hat 1971 festgestellt, daß etwa 83 % aller Osteosarkompatienten Schmerzen als erstes Symptom angeben. Bei 63 % sind Schmerzen das alleinige Symptom, bei 20 % treten Schmerz und Schwellung gleichzeitig auf. Ähnliche Zahlen von 25 % primärer Schwellung geben auch KUFFER (1970) und MC KENNA (1966) an. Die Schwellung beim Osteosarkom ist nach VITALLI (1961) selten knochenhart, sondern prall-elastisch, mehr oder weniger druckschmerzhaft, sitzt dem Knochen meist fest auf; die Haut darüber
5.2.5.3. ist aber in der Regel noch gut verschieblich. Die Haut über dem Tumor ist nach MC KENNA (1966) in 14 % der Fälle wärmer als die Umgebung, es finden sich in 7 % der Fälle eine venöse Stauung, eventuell mit lokaler Rötung.
Wenn der Tumor bereits Nerven komprimiert, in das um-

gebende Muskelgewebe oder ein benachbartes Gelenk einwächst, kommt es sehr schnell

5.2.5.4. zu Bewegungseinschränkung, der Patient hinkt oder er bringt die betroffene Partie in Schonhaltung. Ein Spätsymptom, das manchmal leider das 1.Symptom bildet, das den Patienten zum Arzt führt, ist die pathologische Fraktur. Bei 71 Patienten mit Osteosarkom die AAKHUS (1963) untersuchte, hatte einen erst die Spontanfraktur den Arzt aufsuchen lassen.

5.2.5.5. Weitere Symptome sind Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl, jedoch beim Osteosarkom wesentlich seltener als z.B. beim Ewing-Sarkom. MC KENNA (1966) stellt Fieber als Erstsymptom nur bei 3 % der Osteosarkompatienten fest, während etwa 22 % der Patienten

5.2.5.6. über Appetitlosigkeit und damit verbundenen Gewichtsverlust klagen. JAFFE (1958) hält Gewichtsverlust für ein prognostisch besonders ungünstiges Zeichen, da nach seiner Erfahrung diese Patienten bereits Lungenmetastasen entwickelt haben.

5.2.6. Lokalisation

Osteosarkome treten zu etwa 90 % in den Metaphysen der langen Röhrenknochen auf. Dies wird von allen Autoren bestätigt (SWOBODA 1969, KUFFER 1970, WELTE 1974, HAYLES 1960, WEBER 1969, MEISTER 1975, WELLAUER 1974). Hauptmanifestationsort ist das Kniegelenk, die Meta-

physen von distalem Femur und proximalem Tibia- und Fibulaanteil. Die Prozentangaben schwanken meist um 50 - 60 - 70 % (HELLNER 1965, BUFF 1973, POPPE 1968, LINDBOM 1961, WELTE 1974, HAYLES 1960, WEBER 1969, DAHLIN 1967). Lediglich CACERES stellt 1972 eine Häufigkeit der Lokalisation im Kniegelenksbereich mit 83-88 % extrem hoch fest.

Weitere Lokalisationen sind nach LEE (1969) mit abnehmender Häufigkeit Humerus, Ilium, Mandibula, Maxilla, Radius, Ulna, Clavicula, Scapula. Praktisch sarkomfrei sind die Phalangen, die Metacarpalia und die Metatarsalia.

Osteosarkome entstehen im allgemeinen solitär. LICHTENSTEIN (1972) berichtet jedoch über mindestens 5 Fällen von multifokaler Sarkomentstehung. Diese Fälle dürften jedoch die große Ausnahme darstellen (PRICE 1957). Vereinzelt werden auch Fälle von extraskelettaler Entstehung von Osteosarkomen beschrieben (KAUFFMAN 1963).

## 5.3. Diagnostik

### 5.3.1. Blutwerte

#### 5.3.1.1. BKS

Ein allgemeines Zeichen für ein malignes Geschehen ist die Erhöhung der BKS. Beim Osteosarkom ist allerdings die BKS weniger häufig erhöht als z.B. beim

Ewing-Sarkom. OTT (1963) fand bei etwa 3/4 aller Arten von Knochensarkomen eine erhöhte Senkung. AAKHUS (1963) stellte eine erhöhte Sedimentationsrate über 10/h bei 41 von 51 Patienten mit Osteosarkom fest (= 80 %). VITALLI (1961) fand dagegen nur bei etwa 50 % seiner Fälle eine BKS-Erhöhung.

5.3.1.2. Die Leukozytenzahl im Blut ist beim Osteosarkom ein aussageschwacher Parameter. Von den wenigsten Autoren wird sie überhaupt erwähnt.

5.3.1.3. Ein diagnostisch aussagekräftiger Wert ist die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase (LICHTENSTEIN 1972, DOMINIOK 1971, JAFFE 1958). Sie ist besonders bei großen, schnell wachsenden Tumoren erhöht (VITALLI 1961) und hängt nach MC KENNA (1966) von der Masse der Osteoidablagerung ab. Er findet sie bei 79 % seiner Patienten erhöht. LICHTENSTEIN (1972) findet eine Erhöhung bis zu 20 Bodansky Einheiten (Normal: Erwachsene 2-4 Einheiten/100 ml Serum, Kinder 5-10 Einheiten/100 ml Serum), was etwa 2-10 x der Norm entspricht, während JAFFE (1958) eine Erhöhung meist nur auf den doppelten Normalwert findet. Beide sind sich darüber einig, daß eine primär erhöhte Phosphataseaktivität Aussagen über den Verlauf erlaubt, da sie sich meist nach Entfernung des Tumors auf Normalwerte einpendelt. Ein späteres erneutes Ansteigen kann dann auf eine eventuell einge-

tretene Metastasierung hindeuten. Ein weiteres, allerdings sehr unspezifisches Zeichen für einen malignen Knochentumor ist das Ansteigen der

5.3.1.4. $\alpha + \beta$ Globuline in der Elektrophorese (LANGE 1960).

5.3.1.5. Wichtig zur Differentialdiagnose zwischen primär malignem Tumor und Metastasen eines Neuroblastoms ist auch noch die Messung der Katecholaminausscheidung, die bei letztgenanntem Tumor erhöht ist.

5.3.2. Röntgen

Das Röntgenbild sollte die erste wichtige Untersuchung bei einem vermuteten Knochentumor sein. Sie ermöglicht Aussagen über die Lokalisation des Tumors, die Ausbreitung und Form des Herdes (von RONNEN 1969), über die Lage im Bezug zur Achse des Knochens, über die Begrenzung (DOMINIOK 1971) eventuell über pathologische Frakturen, über die Dignität des Tumors, über die Wachstumsart (osteolytisch-osteoblastisch) und auch über einen geeigneten Ort für die Biopsie. Was die Röntgenaufnahme nicht liefern kann, sind sichere Angaben über die histologische Art des Tumors (von RONNEN 1969). HECKER (1974) und KUFFER (1970) meinen, daß die Röntgendiagnostik bei Kindern mit einer Fehlerquote von 30 % behaftet sei. Dies stimmt mit Angaben von MC KENNA (1966) überein, nachdem etwa 70 % der osteogenen Sarkome allein röntgenologisch einwandfrei diagnostiziert

werden konnten. POPPE (1968) kommt auf einen Wert von 61 %.

Hier ist die enge Zusammenarbeit mit einem Chirurgen, der die Biopsie vornimmt und dem Pathologen, der die Histologie beurteilt, nötig. Aufgabe des Radiologen muß es nach FREIBERGER (1975) sein, bei einem vermuteten Knochentumor genau zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden, um die Entscheidung über eine Probeexcision fällen zu können. Die genaue Differentialdiagnose der Malignome gehört in die Hand des Pathologen.

Röntgenbilder in 2 oder mehr Ebenen, Schichtaufnahmen, vergleichende Bilder der kontralateralen Seite, kurzfristige Kontrollen sind selbstverständlich. Wenn der Verdacht auf einen malignen Tumor gesichert ist, muß natürlich das gesamte Skelett und der Thoraxbereich nach eventuell vorhandenen Metastasen abgesucht werden (DOMINIOK 1971).

Das röntgenologische Bild der Osteosarkome kann sehr unterschiedlich ausfallen. Abhängig vom Grad der Osteolyse bzw. der Sklerose können fleckige Aufhellungen oder Verdichtungen vorkommen. Meist treten sie nebeneinander auf. Man spricht dann von einem mottenfraßähnlichen Bild (DAHLIN 1967). Die Destruktion kann auf den Markraum beschränkt sein, erfaßt aber gewöhn-

lich die Kortikalis. Ist die Kortikalis einmal durchbrochen, so entwickelt sich fast immer eine lebhafte periostale Reaktion. Dabei handelt es sich meist um geschwulstartiges Knochengewebe mit subperiostaler Ausbreitung. Die Kortikalis ist in ihrer Kontinuität unterbrochen, die glatte Begrenzung des Knochens ist aufgehoben, die reaktive Knochenneubildung kann den sog. "Periostsporn" (HELLNER 1965) und später dann die von allen Autoren erwähnten senkrecht zur Kortikalis stehenden Knochennadeln, die "Spiculae" bilden (HELLNER 1965, DOMINIOK 1971, KUFFER 1970). Bei massiver Spiculaebildung kommt es zum sog. "sun-ray-phenomen" (NTR 1973, SUTOW 1965). Ein weiteres charakteristisches Zeichen ist die Bildung von sog. "Codman-Dreiecken". Sie kommen an den Rändern der Tumoren vor und sind ebenfalls dreieckige Periostabhebungen aus reaktivem Geschwulstgewebe (DOMINIOK 1971, von RONNEN 1969, NTR 1973). Sind dann bei weiter fortgeschrittenen Sarkomen auch die umgebenden Weichteile infiltriert, so finden wir das Vollbild eines typischen Osteosarkoms, wie es VITALLI (1961) beschreibt: Aufhellungen, fleckige Osteolyse, Schummerung, zersplitterte ausradierte Kortikalis mit reaktiver Periostreaktion (Spiculae, Codman-Dreiecke, sun-ray-phenomen) und wolkig-volumiöse unscharf-begrenzte Weichteilverkalkungen.

Es sei noch erwähnt, daß nicht alle Fälle diese typischen Zeichen voll ausgebildet haben. Es gibt nach von RONNEN (1969) immer wieder abweichende Bilder, besonders bei sklerosierenden, cystischen, periostalen oder anderen Mischformen. Sie können die röntgenologische Diagnose eines Osteosarkoms extrem schwierig gestalten.

5.3.3. Angiographie

Eine zusätzliche röntgenologische Untersuchung bietet die Angiographie.

In den Arealen, die von einem malignen Knochentumor befallen sind, verändern sich die Gefäße und Gefäßverläufe in charakteristischer Weise. Nach KEYL (1974) finden sich folgende Kriterien:

1) Multiple Gefäßneubildungen mit anormalem Verlauf (Knäuel, Durchflechtungen, Windungen) Kaliberschwankungen, Stenosen, Gefäßabbrüche

2) Endotumorale Gefäßseen

3) AV-Anastomosen mit vorzeitiger Venenfüllung und raschem Kontrastmitteldurchfluß.

Benigne Läsionen rufen keine dieser Veränderungen hervor.

Die Angiographie ist ein wertvolles Mittel

a) um eine Differentialdiagnose zwischen benignen und malignen Prozessen zu treffen (DOEGE 1974, KEYL 1974, HIPP 1970, KLÜMPNER 1970, DOMINIOK 1971)

b) zur Klärung der lokalen Verhältnisse - Lokalisation,

Ausdehnung über das röntgenologisch sichtbare hinaus (KEYL 1974, HIPP 1970, AAKHUS 1963, WITT 1975)
c) zur Verlaufskontrolle um z.B. den Effekt von therapeutischen Maßnahmen, wie Bestrahlung oder Cytostatika zu überprüfen (KEYL 1974). Die Auffassung von HIPP (1970), wonach ein Tumor umso maligner sei, je vaskularisierter er ist, wird von KEYL (1974) und POPPE (in LINDER 1975) bestritten. Sie sehen keine Korrelation zwischen Vaskularisationsgrad und Verlauf. Bei den Osteosarkomen sehen wir im Angiogramm alle aufgeführten Malignitätskriterien (DOMINIOK 1971): Hypertrophe Hauptarterie mit irregulärem Verlauf, eine Vielzahl von neugebildeten, irregulär verlaufenden Gefäßen, Diffusionserscheinungen des Kontrastmittels und ein vorzeitiger Abfluß in die Venen.

5.3.4. Lymphographie

Eine weitere vasographische Methode ist die Lymphographie. Kontrastmittel wird in die Lymphbahnen injiziert, um Lymphknotenmetastasen nachzuweisen (DOMINIOK 1971, SUIT 1975), welche sich durch Speicherungsdefekte und Inhomogenitäten im Lymphknotenbereich darstellen. Nach MAKAI (1971) fand man bei 43,6 % der Fälle mit malignen Knochentumoren Lymphknotenmetastasen - hauptsächlich beim Osteosarkom und beim Retikulosarkom.

5.3.5. Szintigraphie

Die Szintigraphie, eine jüngere diagnostische Methode, registriert Änderungen des Knochenstoffwechsels sowohl bei einer gesteigerten, als auch bei verminderter Aktivität (DOEGE 1974). Sie ist deshalb geeignet (KEYL 1974, GHAED 1974, WEHRLE 1974, WITT 1975, GEORGI (in LINDER 1975)

a) zur genauen örtlichen Orientierung

b) zur Erfassung der Ausdehnung

c) zur Metastasensuche, auch extraossär, z.B. in der Lunge

d) zur "Früherfassung" von Knochenumbauprozessen (sie kann bis zu 3 Monate vor dem Röntgenbefund positiv werden)

e) zur Verlaufskontrolle.

Die Szintigraphie erlaubt keine Artdiagnose, da sie auch bei entzündlichen, posttraumatischen, degenerativen oder dystrophischen Prozessen positiv wird. Verwendet werden verschiedene radioaktive Isotope, wie Sr 85, Sr 87, Fluor 18 oder Tc 99 m Pyrophosphat (DOMINIOK 1971, GEIGER 1974).

Nach DOMINIOK (1971) kann man die Ausdehnung eines Osteosarkoms mit der Szintigraphie gut erfassen. Sie reicht meist etwa 10-15 cm über den Tumorbezirk hinaus, was therapeutisch zu berücksichtigen ist. Weitere Metho-

den zur Diagnostik der Knochentumoren sind noch die

5.3.6. Thermographie

Sie erfaßt nach KEYL (1974) die Wärmestrahlung im Körper im Infrarotbereich zwischen 2-20$\mu$. Sie eignet sich

a) zur Aktivitätsmessung einer Läsion

b) zur Früherfassung

c) zur Verlaufskontrolle

Sie erlaubt ebenfalls keine Artdiagnose.

5.3.7. Ultraschalluntersuchung

Die Echoultraschalluntersuchung gibt nach DOMINIOK (1971) bei diffusen osteolytischen Knochenläsionen mit Weichteilbeteiligung Auskunft über Ausdehnung und Übergreifen des Prozesses auf Nachbarorgane.

Von wesentlich größerer, entscheidender Bedeutung ist die

5.3.8. Probeexcision

Über keine diagnostische Maßnahme ist soviel und so heftig diskutiert worden, wie über die Probeexcision (PE). Während EWING noch 1935 die PE für eine unnötige Maßnahme auf Kosten des Patienten hielt, seiner Meinung nach sind die Fehlermöglichkeiten, Risiken, Komplikationen sowie die spätere Beeinträchtigung der Bestrahlungstherapie zu groß - sind sich in der heutigen Zeit alle Autoren darüber einig, daß die PE die einzige sichere Methode ist, die Art eines Knochentumors festzustellen (ROWLAND 1960, WELTE 1974, SUTOW 1975). Über

die Methoden der Biopsie gibt es noch Meinungsverschiedenheiten. Während BHANSALI (1963), LEE (1969) und SCHAJOWITZ (1976) eine Nadelbiopsie für ausreichend halten - BHANSALI erreichte damit in 93 % der Fälle eine korrekte Diagnose - fordern die meisten anderen Autoren die Probeexcision unter Sichtverhältnissen (HEISS 1970, WELTE 1974, HELLNER 1965), ENGFELDT (1970), WITT (1975) und WEBER (1969) wollen die Nadelbiopsie an chirurgisch schwer zugänglichen Stellen (z.B. Wirbelsäule) beibehalten. Die Möglichkeit einer Tumorzellaussaat durch die Biopsie ist nach fast allen Autoren (HECKER 1974, ROWLAND 1960) gegeben, nur COLEY-COLEY (1926) glauben, daß diese Gefahren überschätzt werden.
POPPE (1968) fand im venösen Abflußblut bei einer Biopsie bis zu 100 Tumorzellen/ml. Um das Risiko einer Verschleppung der Tumorzellen so gering wie möglich zu halten, schlagen manche Autoren die Vorbestrahlung mit je 2 x 400 R vor (NITZSCHE 1974, WELTE 1974).
SWEETNAM (1971) kommt dagegen zu dem Schluß, daß eine Bestrahlung vor der Biopsie keine Verbesserung der Prognose erbringt.
HECKER (1974) wendet weiter gegen die Vorbestrahlung ein, daß sie

1) nicht effektiv ist und daß man
2) einen womöglich benignen Prozeß nicht mit 1000-2000 R

bestrahlen sollte, da bei Säuglingen und Kleinkindern bereits Dosen von 200-300 R zu Schädigungen im Epiphysenbereich führen können und

3) daß die Gefahr strahleninduzierter Sarkome besteht.

Aus diesem Grund sollte

1) die PE unter cytostatischem Schutz oder

2) bei Extremitätentumoren zwischen 2 Tourniquets

vorgenommen werden. Die Anwesenheit des Pathologen, der die Gewebeproben im Schnellschnittverfahren untersucht und dessen Diagnose die Entscheidung über das weitere "procedere" festlegt, wird gefordert. Eine Chemotherapie sollte immer dann vorgenommen werden, wenn kein Tourniquet angelegt werden kann oder wenn die Schnellschnittuntersuchung keine sichere Diagnose erlaubt und die Tourniquets wieder gelöst werden müssen (HECKER 1974). Nach DAHLIN (1967) findet der Pathologe aber in 90 % der Fälle Weichteilpartien, die sich für die Schnellschnittuntersuchung eignen. Dieses soeben beschriebene Verfahren wird von allen neueren Veröffentlichungen befürwortet (z.B. HAYLES 1960 u.v.a.). Kann die Gewebeprobe nicht von einem anwesenden Pathologen begutachtet werden, müssen Sektionen aus allen Teilen des Tumors entnommen werden. Sie dürfen nicht zu klein sein (DOMINIOK 1971 fordert eine Größe von 1 x 1 x 1 cm) und der Ort der Entnahme muß sorgfältig vermerkt werden.

5.4. Differentialdiagnose

Beim Osteosarkom kommen folgende differentialdiagnostischen Überlegungen in Frage

1) Parossales Osteosarkom
2) Fibrosarkom
3) Chondrosarkom
4) fibröse Dysplasie - stark verknöchert
5) Retikulosarkom
6) Karzinommetastasen
7) Akute Osteomyelitis
8) Osteoid - Osteom /Osteoblastom
9) Myositis ossificans
10) Ossifiziertes Hämatom

Zu 1) Parossales Osteosarkom

Es entwickelt sich in der Nähe des Periosts und/oder direkt aus dem periostalen Bindegewebe. Es zerstört Periost und Kortikalis nur in sehr weit fortgeschrittenen Fällen, während das Osteosarkom seinen Ausgang in der Markhöhle nimmt und so sehr früh Kortikalis und Periost zerstört.

Zu 2) Fibrosarkom

Hier kommt die strenge Definition von LICHTENSTEIN (1972) zur Anwendung, wonach jedes sarkomatöse Stroma, das in irgendwelchen Anteilen Osteoid produziert als Osteosarkom anzusehen ist. Sind im histologischen Schnitt

nur Stromazellen, die eventuell spindelig sein können, aber kein Osteoid bilden, so handelt es sich um ein Fibrosarkom.

Zu 3) Chondrosarkom

Auch hier gilt das in 2) Gesagte. Die Definition "Osteosarkom" hängt von der Osteoidbildung ab, ungeachtet der gebildeten Knorpelmasse.

Zu 4) Fibröse Dysplasie

Läsionen im Sinne einer fibrösen Dysplasie tendieren nicht dazu die Kortikalis zu durchbrechen. Histologisch fehlen den Stromazellen die Malignitätskriterien.

Zu 5) Retikulosarkom

Röntgenologisch kann man ein Osteosarkom evtl. auch mit einem Retikulosarkom verwechseln. Die Biopsie klärt diesen Irrtum aber sehr schnell.

Zu 6) Karzinommetastasen

Auch Metastasen eines Karzinoms können ein Osteosarkom vortäuschen - hier bringt nur die konsequente Durchuntersuchung, vor allem älterer Patienten, Klarheit.

Zu 7) Akute Osteomyelitis

Die akute Osteomyelitis zeigt einen rascheren klinischen Verlauf, mit Fieber, Leukozytose, BKS - Beschleunigung. Meist sind bei der ersten röntgenologischen Examination noch keine Veränderungen nachzuweisen.

Zu 8) Osteoid - Osteom und das Osteoblastom
Sie zeigen histologisch ein ruhiges Zellbild, eine geringe Mitoserate und eine regelrechte Struktur des neugebildeten Knochens.
Zu 9) und 10) Myositis ossificans und ossifiz.Hämatom
Sie weisen histologisch ebenfalls keine Anaplasie auf, liegen isoliert im Weichteilgewebe ohne Beziehung zur Kortikalis und bilden ebenfalls in ihren Randgebieten regelrechten Knochen.

5.5. Verlauf

Das Osteosarkom hat meist einen sehr rasch progredienten Verlauf. Es zeigt ein sehr intensives Tumorwachstum, die Tumorverdopplungszeit liegt nach DAUM (1975) bei 32 Tagen. Es metastasiert sehr früh und sehr häufig hämatogen in die Lunge (SWOBODA 1969). Nach OTT (1963) sind bereits bei 17 % der Patienten mit Osteosarkom bei der ersten klinischen Untersuchung Lungenmetastasen nachweisbar. Die wenigsten Sarkomträger überleben unbehandelt die ersten 2 Jahre nach Ausbruch der Krankheit (SWOBODA 1969). Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit Osteosarkom beträgt nach KUFFER (1970) etwa 18 Monate.
Die Lungenmetastasen entwickelten sich durchschnittlich 10 Monate nach Beginn der Behandlung (SWEETNAM 1971). Nach Auftreten der Metastasen hatten die Patienten im

Mittel etwa noch 6 Monate zu leben. Das Osteosarkom ist also ein extrem maligner Tumor, der ein rasches und entschlossenes therapeutisches Vorgehen verlangt.

5.6. Therapie

5.6.1. Operation

Die Operation kann prinzipiell in 2 verschiedenen Arten ausgeführt werden.

a) Die Resektion im Gesunden, der nach DOMINIOK (1971) auch bei malignen Läsionen der Vorzug gegeben werden sollte. Sie hat den Vorteil ein relativ kleiner, nicht verstümmelnder Eingriff zu sein und stellt kaum eine psychische Belastung für den Patienten dar. Neueste Arbeiten von MARCOVE (1976) geben kryochirurgische Methoden zur konservativen Chirurgie von Knochentumoren an. Bei Tumoren, die einer Amputation nicht zugänglich sind, ist die Resektion das Mittel der Wahl. Wegen der bei malignen Prozessen fast 100 %igen Rezidivgefahr, wird von fast allen Autoren als primäre operative Methode die

b) Amputation oder Ablation der betroffenen Extremität empfohlen. Uneinigkeit herrscht über die Wahl der Amputationsebene. Während SUIT (1975) ein Gelenk als "Sicherheitsabstand" zwischen befallenem Knochen und Amputationsebene legt, also beim Befall der Tibia Oberschenkelamputation, bei Befall des Femurs Exartikulation im

Hüftgelenk, erscheint für BUFF (1973) die hohe Oberschenkelamputation beim Befall des distalen Femurs für ausreichend. Er hält die Erhaltung eines Stumpfes für die baldmöglichste prothetische Versorgung und Rehabilitation für wichtig. Von enormer Bedeutung ist dabei nach DAHLIN (1967), daß keine Tumorzellen mehr an der Schnittfläche nachgewiesen werden können. Er amputiert mindestens 7-8 cm über den röntgenologisch sichtbaren Befall hinaus. Als Operationstechnik wird heute von den meisten Autoren (HECKER 1974, HAYLES 1960, DAHLIN 1967, SUTOW 1975) die double-tourniquet-Methode angegeben (siehe Abschnitt "Probeexcision").

5.6.2. Bestrahlung

Eine weitere mögliche Methode in der Behandlung von Knochensarkomen ist die Bestrahlung.

Es kommen heute hauptsächlich Behandlungen am Telecobaltgerät in Frage (NITZSCHE 1974) mit Dosen zwischen 6000 - 8000 R (POPPE 1968). Die Strahlensensibilität der einzelnen Sarkomarten ist sehr unterschiedlich und so varieren auch die Effekte der Bestrahlung, wie Schmerzlinderung und Besserung des Allgemeinbefindens (AAKHUS 1963). Röntgenologisch findet man eine Tumorregression, eine verstärkte Verkalkung in osteolytischen Bezirken, eine Herabsetzung der Dichte in sklerotischen Arealen. URTASUN (1973) untersuchte den Effekt von

Strahlen auf Osteosarkomzellen und kam zu dem Ergebnis, daß zwar die Zellen im Tumorzentrum strahlensensibler sind als die Zellen an der Peripherie, daß aber eine völlige Devitalisierung der Zellen mit Dosen von 6000-6500 R nicht gelingt. Dieselbe Erfahrung machte SUTOW (1975), der Sarkomzellen selbst mit Dosen von 16000 R nicht zerstören konnte.

Unerwünschte Nebenerscheinungen der Bestrahlung sind Hautreaktionen vom leichten Erythem bis zum Strahlenulcus, ebenso die Wachstumsstörungen die nach Bestrahlung von Kindern und Jugendlichen auftreten können.

5.6.3. Cytostatika

Als erster wendete COLEY das sog. "Coleystoxin" allerdings ohne rechten Erfolg an. In den 50iger und anfang der 60iger Jahre machte die Entwicklung von Cytostatika zunehmende Fortschritte, die dann auch in der Therapie der Knochensarkome Verwendung fanden (LAMPERT 1974).

Für die Therapie der malignen Knochentumoren heute werden hauptsächlich folgende Cytostatika verwendet:

1) Cyclophosphamid = CYC
2) Vincristin = VCR
3) Actinomycin D = AMD
4) hoch dosiertes Amepthopterin = HDMTX = (Methotrexate)
5) Adriamycin = ADM

(LAMPERT 1974, PINKEL 1959/62, EVANS 1975).

Nach SALZER (1970) kommen folgende Therapieschemata in Frage:

1) Dauertherapie (Gefahr: Resistenzentwicklung)

2) Stoßtherapie (Nachteil: Sie trifft nur jeweils die mitotisch aktiven Zellen).

Er hält hochdosierte Kuren von jeweils 10-20 Tagen für optimal.

Um die Gefahr der Resistenzentwicklung so gering wie möglich zu halten, ist man inzwischen auf eine Kombinationstherapie von mehreren Cytostatika übergegangen (ROSEN 1974/75).

Erfolge werden hauptsächlich bei der Metastasenprophylaxe und bei der Behandlung vorhandener Metastasen erzielt.

FRIEDMAN (1972) errechnet aus verschiedenen Serien folgende Ansprechraten für die heute üblichen Cytostatika.

1) Cyclophosphamid: 14,2 %

2) Phenylalanin: 15,5 %

3) Mitomycin C: 14,4 %

4) Vincristin: 0 %, Vinblastin: 11 %

5) Methotrexate: fast 90 % (6 von 7 Patienten)

6) Adriamycin: 30,0 %

Nebenwirkungen der Cytostatika sind Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Leuko-Thrombo-penie, Mundulcera, Cystitis,

Adriamycin ist kardiotoxisch, Vincristin ist neurotoxisch.

Neuere Veröffentlichungen von STRANDER berichten, ausgehend von der Virusgenese des Osteosarkoms, über einen Therapieversuch mit Interferon, dessen Anfangserfolge bemerkenswert erscheinen (HECKER 1977).

5.6.4. Kombinationen

Neben den 3 klassischen Behandlungsmethoden gibt es immer wieder Versuche, die schlechte Prognose der malignen Knochentumoren durch Kombination der verschiedenen Therapieverfahren zu verbessern.

5.6.4.1. Bestrahlung und Cytostatika

Diese Methode wird von SUIT (1975) zur Behandlung des Ewing-Sarkoms angegeben. Er möchte, zusätzlich zur klassischen Strahlenbehandlung, die Ansprechbarkeit des Ewing-Sarkoms auf Cytostatika ausnützen. Vorgeschlagen werden CYC, VCR und AMD.

5.6.4.2. Bestrahlung - Operation

Nachdem CADE im Jahr 1931 die Methode der primären Bestrahlung mit späterer selektionierter Amputation angegeben hat, ist die Diskussion um den Wert dieser Behandlungsmethode nicht abgerissen. Befürworter dieser Therapieform sind KOZLOVA (1969), HELLNER (1965), HOPPE (1972), LEE (1969), AAKHUS (1963), POPPE (1968); um nur einige zu nennen.

CADES (1947/67) Grundgedanke ist, mit möglichst hohen

Dosen (6000 R in einem Zeitraum von 6 Wochen) den Primärtumor zu vernichten, einige Wochen bis Monate abzuwarten, um die Entwicklung der Metastasierung beurteilen zu können und zuletzt zu entscheiden, ob sekundär noch eine Amputation durchgeführt wird. Sollte der Prozeß zwischenzeitlich zum Stillstand gekommen sein oder andererseits Lungenmetastasen aufgetreten sein, so wird auf eine Amputation verzichtet. Ist dies nicht der Fall, so wird sekundär amputiert. Ziel dieser Methode ist es, dem Patienten die Belastungen einer Amputation zu ersparen, die sich später eventuell durch das Auftreten von Lungenmetastasen, die zum Zeitpunkt der Amputation zwar schon vorhanden, aber noch nicht klinisch manifest waren, als nutzlos erweist.
Unerwünschter Nebeneffekt dieser Methode war, nach LEE (1969), daß bei einigen Patienten durch die massive Bestrahlung sehr starke Beschwerden in der behandelten Extremität auftraten, so daß sehr bald, unabhängig vom Auftreten von Lungenmetastasen palliativ amputiert werden mußte.
FRANCIS gibt 1954 eine ähnliche Methode an: Er bestrahle seine Patienten mit Dosen von 6000-7000 R in einer Zeitspanne von 5-10 Tagen, führte aber sofort nach dem Ende der Bestrahlungsserie die Amputation durch.

5.6.4.3. Operation und Cytostatika

Obwohl der Einfluß der Cytostatika auf die Prognose der malignen Knochentumoren noch nicht endgültig geklärt ist, wird heute in den meisten Kliniken, in denen die primäre Amputation durchgeführt wird, eine zusätzliche cytostatische Behandlung für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach der Amputation angeschlossen. SALZER empfiehlt diese Methode 1968 zur Rezidiv- und Metastasenprophylaxe und verzeichnete damit, wenn auch bei einem kleinen Patientengut sehr gute Erfolge.

5.6.5. Therapie und Prognose

a) Die "Cade-Methode" (Bestrahlung - Spätamputation):
POPPE (1968) empfiehlt diese Methode für Osteosarkome und hat damit eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18 %. AAKHUS (1963) behandelte 71 Patienten mit Osteosarkom vornehmlich mit dieser Methode und erzielte 9,1 % 5-Jahres-Heilungen. WEBER (1969) findet für ein einheitlich behandeltes Kollektiv von 62 Patienten mit Osteosarkom nur noch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 8%. KOZLOVA (1969) erreicht mit der kombinierten Therapie bei Osteosarkom bei 9 von 17 Patienten Rezidivfreiheit(!). HOPPE (1972) errechnet mit dieser Methode, allerdings alle histologischen Arten von Knochensarkomen eingerechnet, eine 5-Jahres-Heilung von 26,4 %.
CADE (1955) erreicht mit der von ihm angegebenen Methode 8,4 %. LEE (1969), der nach der Cade-Methode arbeitete,

berichtet von 21,8 % 5-Jahres-Überlebenden.
SWEETNAM (1971) findet in seiner Studie über osteogene Sarkome in England eine 5-Jahres-Überlebensrate von 27,5 % für diejenigen, die zuerst bestrahlt und dann operiert wurden. Dies stellt aber eine fragliche Selektion dar, da die Patienten, die zwar bestrahlt wurden, dann aber wegen Lungenmetastasen nicht mehr operiert wurden, hier nicht mitgerechnet wurden.
Die von FRANCIS (1954) angegebene Methode-Bestrahlung mit unverzüglich anschließender Operation brachte eine 2-Jahres-Überlebensrate von 3/15 = 20 %.
Von den meisten namhaften Autoren wird aber heute die Cade-Methode abgelehnt und die primäre, möglichst radikale Operation als Methode der Wahl angegeben.
Hatten COLEY-COLEY im Jahre 1926 mit der radikalen Operation noch einen 3-Jahres-Erfolg von 0 %, so haben sich doch heute die Operationsmethoden verfeinert und es werden wesentlich bessere Ergebnisse erzielt.
So konnte HAYLES (1960) bei 129 Kindern mit Osteosarkom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 22,2 % und eine 10-Jahres-Rate von 19,5 % erzielen.
SUTOW (1975) stellte bei 104 Fällen von Osteosarkom am M.D. Anderson Hospital eine 5-Jahres-Rate von 14 % fest.
WILLERT (1973) errechnet für das Osteosarkom, bei vor-

wiegend chirurgischem Vorgehen, eine 5- und 10-Jahres-Überlebenschance von 26 %.
MARCOVE (1970) findet bei einem einheitlich operativ behandelten Kollektiv von 145 jugendlichen Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 17,4 %.
Auch MC KENNA (1966) kommt in seiner Studie über 522 Patienten mit osteogenen Sarkomen zu der Überzeugung, daß die primäre Amputation die Methode der Wahl darstellt. Er errechnete eine Rate von 29,1 %. In der größten, bisher veröffentlichten Studie kommen DAHLIN und COVENTRY (1967) für das Osteosarkom zu einer 5-Jahres-Heilungsrate von 20,3 %, die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in ihrem Kollektiv 17,3 %.

5.6.6. Therapie der Metastasen

Einer der wesentlichen Fortschritte in der Behandlung des Osteosarkoms liegt in der Therapie der Metastasen. Nahm man früher das Auftreten von Metastasen als schicksalhaftes Ereignis hin und besiegelte somit das Schicksal des Patienten, so hat sich diese Einstellung heute sehr gewandelt.
Da Lungenmetastasen meist innerhalb der ersten 8-10 Monate nach der Diagnose auftreten (SUTOW 1975) wurde früher bereits versucht, dies durch prophylaktische Bestrahlung der Lunge zu verhindern.
KOZLOVA (1969) schlägt eine Strahlenbehandlung von

Lungenmetastasen mit Dosen von 3500-4000 R vor. Die Gefahr besteht allerdings in einer Strahlenfibrose der Lunge, welche für den Patienten einen ebenso qualvollen Tod bedeutet, wie die Metastasierung.
In den letzten Jahren werden nun zunehmend operative Verfahren angegeben, um Solitärmetastasen von Osteosarkomen zu entfernen. Die Erfahrungen sind noch relativ gering (JENNY 1973, BUFF 1973, SUTOW 1975, DAHLIN 1967). DAHLIN berichtet, daß 2 von 14 Patienten, die sich einer Thorakotomie unterzogen, zu den Langzeitüberlebenden zählen.
KUFFER (1970) erwägt, beim Auftreten eines Herdes in der Lunge eventuell noch einige Zeit abzuwarten, ob die Metastase solitär bleibt. WELCKER (1969) kommt anhand eines Falles zu dem Schluß, daß beim Befall eines Lungenlappens zweckmäßigerweise der ganze befallene Lungenflügel entfernt werden soll.
Eine Erweiterung der Metastasenprophylaxe und Therapie bietet die zytostatische Therapie. ROSEN (1975) berichtet, daß 7 von 9 Kindern mit metastatischem Osteosarkom, gut auf eine Kombinationstherapie von CYC, VCR, MTX und ADM ansprachen. 1974 behandelte er 13 Kinder mit einer Kombination von MTX und ADM und erreichte bei 5 Kindern einen Stillstand des Metastasenwachstums von 4-13 Monaten.

5.7. Prognose

Es wurden die verschiedensten Parameter in Bezug zur Prognose gesetzt:

5.7.1. Therapie

MC KENNA (1966) fand folgende 10-Jahres-Überlebensraten für die einzelnen Therapieformen des Osteosarkoms:

a) alleinige Amputation: 29,1 %

b) Resektion: 20,5 %

c) alleinige Bestrahlung: 0 %

d) präoperative Bestrahlung, Spätamputation: 17,7 %

e) rein palliative Behandlung: 0 %

f) überhaupt keine Behandlung: 0 %

5.7.2. Histologie

Innerhalb der osteogenen Sarkome spielt der Differenzierungstyp (osteo - chondro - fibroblastisch) eine entscheidende Rolle. So fand DAHLIN (1967) für den osteoblastischen Tumortyp eine 5-Jahres-Überlebensrate von 17,1 %, der chondroblastische Typ hatte eine Rate von 22,3 % und der fibroblastische Typ hatte mit einer Rate von 25,5 % die beste Prognose.

5.7.3. Grad der Malignität

Über die Frage, welchen Einfluß der Grad der Malignität auf die Prognose hat, ist viel diskutiert worden. Bisher fehlt es noch an einer allgemein anerkannten Einteilung der Malignitätskriterien. DAHLIN (1967) versuchte eine Einteilung, gab sie aber später wegen mangelnder stati-

stischer Relevanz wieder auf. COLEY (1940) fand für Grad I eine Rate von 43 %, für Grad II eine Rate von 46 % und für Grad III eine Rate von 0 %, wobei Grad I-III mit niedriger, durchschnittlicher und hoher Malignität bezeichnet wurde. Das Niederländische Knochentumorregister (1973) stellt einen Zusammenhang zwischen Mitoseindex und Prognose fest. Patienten mit niedrigem Index sollen eine bessere Prognose haben, als solche mit hohem Index.

5.7.4. Ausbreitung

Eine interessante Arbeit bezüglich des Themas Ausbreitung des Tumors und seiner Prognose, hat WILLERT (1973) veröffentlicht. Er teilte die Tumoren nach dem Schema von ENCKE (1969) in 4 Typen ein (SCHEMA siehe Teil 2 der Arbeit).

T1 - T2 hatten eine 5-Jahres-Heilchance von 30 - 40 %,
T3 von 23 - 24 % und
T4 von 0 %.

Auch KUFFER (1970) stellt fest, daß, je kleiner ein Tumor bei der Diagnosestellung ist, umso besser seine Prognose gestellt werden kann.

5.7.5. Lokalisation

Die Bedeutung der Lokalisation hebt DAHLIN (1967) hervor, wenn er feststellt, daß die Prognose beim Befall der Tibia mit 36,6 % wesentlich besser sei, als beim Befall des Femurs mit nur 18,6 %.

5.7.6. Geschlecht

Das Geschlecht hat nach übereinstimmender Meinung der Autoren keinen Einfluß auf die Überlebensrate (MC KENNA 1966). Lediglich COLEY (1940) stellt für Frauen eine bessere Prognose als für Männer fest.

5.7.7. Alter

Für das Alter sind verschiedene Interpretationen üblich. MC KENNA (1966) bestreitet einen Einfluß des Alters, während COLEY (1940) eine besonders schlechte Heilungschance bei den 1-10jährigen findet. Diese Auffassung wird von KUFFER (1970) geteilt, der ebenfalls jüngeren Patienten schlechtere Überlebenschancen gibt.

5.7.8. Anamnesendauer

Auf die Bedeutung der Anamnesendauer wurde bereits in 2.4. hingewiesen. Die Prognose ist umso schlechter zu stellen, je kürzer die Anamnese ist.

5.7.9. Weitere Daten

Ferner geben noch hoher initialer Wert der alkalischen Serumphosphatase und initialer Lymphknotenbefall besonderen Anlaß zur Sorge (MC KENNA 1966).

6. Das parossale Sarkom

Synonyme: parosteales Osteom (GESCHICKTER/COPELAND) iuxtacorticales osteogenes Sarkom (JAFFE) parosteales osteogenes Sarkom (DAHLIN) ossifizierendes parosteales Sarkom (SCAGLIETTI) parosteales

oder periosteales ossifizierendes Fibrosarkom (VAN HEUL) (nach DOMINIOK 1971).

6.1. Pathologie

6.1.1. Makropathologie

Der Tumor entwickelt sich durch langsames aber progressives Wachstum von knochenbildendem (also auch knorpelbildendem) Periost oder Periostbindegewebe (LICHTENSTEIN 1972). Er wächst meist stark invasiv in die umgebenden Weichteile (DOMINIOK 1971). Die Geschwulst kann sehr groß werden (bis zu 20 cm, NTR 1973) und sitzt breitbasig dem Schaft des Knochens auf (UNNI 1976), zerstört aber nur bei rezidivierendem Wachstum, etwa nach inadäquater Therapie, die Kortikalis und den Markraum (DAHLIN 1967). Seine Wachstumstendenz geht dahin, den Schaft wie eine Manschette einzuschließen (NTR 1973). Der Tumor ist meist relativ scharf zur Peripherie hin begrenzt - er ist an der Oberfläche gelappt - eventuell umgibt ihn eine fibröse Kapsel, die mit dem Periost in Verbindung steht (NTR 1973). Die äußeren Partien bestehen meist aus Knorpel oder Fasergewebe, sind daher auch elastisch und von grau-weißer Farbe. Die zentralen Anteile sind oft stärker mineralisiert und dementsprechend gelblich-weiß und von harter Konsistenz (JAFFE 1958).

6.1.2. Mikropathologie

Das parossale Osteosarkom besteht zu großen Teilen aus völlig normalen, gut-differenzierten Knochenbälkchen.

Sie bestehen entweder aus Faserknochen oder "reifen" gerade zu Lamellenknochen heran. Diese Balken liegen in einem Stroma, das zum großen Teil aus atypischen Spindelzellen oder sog. "polyhedral cells" besteht, die nicht anaplastisch sind, aber doch mehr oder weniger Mitosen aufweisen (DAHLIN 1967, DWINNELL 1954, NTR 1973). Gegen die Oberfläche des Tumors zu werden die Knochen- und Osteoidanteile weniger, es finden sich mehr fibroblastische und chondroblastische Anteile mit irregulärer atypischer Struktur (NTR 1973, ÜHLINGER 1974, SCHAJOWITZ 1972). Sicher maligne Anteile sind nur in einigen Teilen des Tumors zu finden (DWINELL 1954). Rezidivierende Tumoren bieten häufig ein bösartigeres Bild (NTR 1973).

6.2. Anamnese und Symptomatik

6.2.1. Häufigkeit

Das parossale Osteosarkom ist ein relativ seltener Tumor. In den Serien von DAHLIN (1967) macht es etwa 1 % der primär malignen Knochentumoren aus, das NTR (1973) registriert eine Häufigkeit von 2 %. Da es hauptsächlich die 20-40jährigen betrifft, sieht man es im Kindesalter sehr selten.

6.2.2. Altersverteilung

Die Altersverteilung des parossalen Osteosarkoms ist viel weiter gestreut, als diejenige des Osteosarkoms. Nach DAHLIN 1967, DOMINIOK 1971, UNNI 1976, DWINELL 1954,

ÜHLINGER 1974, NTR 1973 ist das Hauptmanifestationsalter im 3.-4.Dezennium. Die Differenz zum Osteosarkom wird unter anderem mit dem langsameren Wachstum des paross. Sarkoms erklärt (DAHLIN 1967).

6.2.3. Geschlechtsverteilung

Während AAKHUS (1960) mit seiner Rate von ♂ : ♀ von 21 : 18 keinerlei Geschlechtsdisposition feststellen kann, geben alle anderen Autoren übereinstimmend eine Häufung des parossalen Osteosarkoms beim weiblichen Geschlecht an. Bei DAHLIN (1967) sind 76 % der Patienten weiblich, UNNI (1976) findet ein Verhältnis von etwa 4 : 3 ♀ : ♂, DWINELL (1954) eine Rate von 8 : 7.

6.2.4. Anamnesendauer

Dem langsamen Wachstum des paross. Osteosarkoms entsprechend, erstrecken sich auch die Angaben über die Dauer der Anamnese über einen wesentlich längeren Zeitraum. Im NTR kommen Zeiten bis zu 15 Jahren vor, UNNI (1976) berichtet sogar über einen Fall, dessen Symptome schon über 20 Jahre manifest waren. MC KENNA (1966) errechnet eine durchschnittliche Anamnesendauer von 18,5 Monaten (Osteosarkom 4,1 Monate).

6.2.5. Erste Symptome

6.2.5.1. Schmerzen werden von den Patienten erst sehr spät angegeben. Dagegen ist beim parossalen Osteosarkom das Leitsymptom

6.2.5.2. die Schwellung. Sie entwickelt sich in einem relativ langen Zeitraum, ist meist hart, gelappt und anfangs druckunempfindlich. Der Tumor ist fest auf den Knochen fixiert, die Haut darüber ist aber verschieblich (NTR 1973, JAFFE 1958). DWINELL (1954) berichtet über 6 Fälle von lokaler Wärmeentwicklung und 2 Fälle von erweiterten Gefäßen über dem Tumor.

6.2.5.3. Hat der Tumor schon zur Kompression von Nerven, Muskeln oder Gelenken geführt, so kann es zu Paresen oder Bewegungseinschränkung kommen.

6.2.5.4. Fieber, Rötung oder sonstige Infektionszeichen kommen nicht vor (DOMINIOK 1971).

6.2.6. Lokalisation

Parossale Sarkome manifestieren sich hauptsächlich in der Metaphysen- und Schaftregion von langen Röhrenknochen. Der distale Teil des Femurs ist nach übereinstimmenden Berichten von DOMINIOK (1971), NTR (1973), LICHTENSTEIN (1972), JAFFE (1958) und DWINELL (1954) in über der Hälfte der Fälle Sitz der parossalen Osteosarkome. In absteigender Häufigkeit folgen Tibia, Humerus und Ulna (LICHTENSTEIN 1972).

6.3. Diagnostik

6.3.1. Die Blutwerte bringen wegen des langsamen schleichenden Verlaufs kaum irgendwelche diagnostischen Angaben.

6.3.2. Röntgen

Das Röntgenbild zeigt einen Tumor, der meist breitbasig dem Knochen aufsitzt und ihn manchmal völlig umwachsen hat. Ein schmaler, strahlendurchlässiger Spalt kann sich zwischen Cortex und Tumor (NTR 1973, MEISTER 1975, DAHLIN 1967) finden. In einigen Fällen sieht man eine Verdickung der Kortikalis oder eine Sklerose der Spongiosa unter dem Tumor - aber Zeichen direkter Kortikaliszerstörung finden sich nur in sehr seltenen Fällen, meist bei Rezidiven. Es fehlen reaktive periostale Neubildungen, wie Codman-Dreiecke oder Spiculae (NTR 1973). Der Tumor ist in den zentralen Anteilen meist stark mineralisiert, es können sogar reguläre Knochenbälkchen beobachtet werden (DAHLIN 1967). Die Randzonen sind meist strahlentransparenter, sie sind gelappt, mit unterschiedlich scharfer Begrenzung zu den umgebenden Weichteilen (NTR 1973, DOMINIOK 1971).

6.3.3. - 6.3.7. Angiographie, Lymphographie, Szintigraphie, Thermographie und Ultraschalluntersuchung haben in der Diagnostik des parossalen Osteosarkoms ähnliche Bedeutung wie beim Osteosarkom.

6.3.8. Probeexcision

Bei der PE des parossalen Osteosarkoms ist darauf zu achten, daß aus allen Teilen des Tumors genügend große Stücke entnommen werden, da in weiten Teilen des Tumors die Malignitätskriterien fehlen können. Nach dem NTR (1973)

sollten die Gewebestücke am besten aus den strahlendurchlässigen, noch nicht ossifizierten Arealen und den darüber liegenden Weichteilen entnommen werden, da hier die höchste Zelldichte und der beste Aspekt des invasiven Wachstums erwartet werden kann.

6.4. Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostisch sind in Betracht zu ziehen

1) Myositis ossificans
2) Post-Traumatic-Periostitis
3) Osteochondrom
4) Osteosarkom
5) Chondrosarkom
6) Aktiver Kallus

Zu 1) Myositis ossificans

Hier hilft die meist kurze Traumaanamnese. Röntgenologisch liegt der verkalkte Bezirk meist im Muskel und nicht dem Knochen auf. Weiter findet man hier die Verkalkung und Verknöcherung zuerst in den peripheren Anteilen, während das parossale Sarkom zentral zuerst mineralisiert wird. Ferner fällt histologisch das völlige Fehlen von Zellanaplasie auf.

Zu 2) Post-traumatische Periostitis

Bei sehr starker Verletzung der Knochenhaut kann es zu großen Hämorrhagien im Periost kommen. Es bildet sich dann im Laufe von Monaten ein immer stärker werdender röntgenologischer Schatten, der im Endstadium mit einem

paross. Sarkom verwechselt werden kann. Genaue Anamnese und histologische Untersuchung geben hier die richtigen Hinweise (JAFFE 1958).

Zu 3) Osteochondrom

Das Osteochondrom kann röntgenologisch leicht vom parossalen Sarkom unterschieden werden (DAHLIN 1967). Hier ist die Kortikalis nämlich ein Teil des Tumors, außerdem zeigt das Osteochondrom keine Weichteilinfiltration (DWINELL 1954).

Zu 4) Osteosarkom

Das Osteosarkom zeigt im Gegensatz zum paross. Sarkom einen massiven Markhöhlenbefall, mit Zerstörung der Kortikalis, reaktiver Knochenneubildung. Histologisch zeigt es ein sehr viel maligneres Bild, was sich auch in der Wachstumsgeschwindigkeit niederschlägt.

Zu 5) Chondrosarkom

Das Chondrosarkom zeigt weniger Knochen- und Faseranteil und ist daher histologisch vom paross. Sarkom zu unterscheiden.

Zu 6) Reaktive Kallusbildung

Auch hier führt die Frakturanamnese auf die richtige Spur. Histologisch sind keinerlei Malignitätskriterien nachzuweisen.

6.5. Verlauf

Das parossale osteogene Sarkom wächst, wie oben erwähnt, sehr langsam. Anamnesen von 10-20 Jahren sind keine

Seltenheit. Wird der Tumor allerdings ungenügend entfernt, so treten Rezidive in immer kürzeren Abständen auf, das histologische Bild des Tumors wird stärker maligne, es kommt zur Invasion in Kortikalis und Markraum und schließlich erfolgt eine massive Metastasierung, der der Patient erliegt.

6.6. Die Therapie des parossalen osteogenen Sarkoms sollte aus diesem Grund immer eine primär chirurgische sein. In Frage kommen Excision, Resektion und Amputation. Das NTR (1973) empfiehlt die Excision für kleine Läsionen mit geringer Malignität und keinerlei Verbindung mit der Kortikalis. Wenn eine Infiltration der Kortikalis vermutet wird, ist die segmentale Resektion unter Mitnahme des umgebenden Weichteilgewebes angezeigt. Verbietet die Ausdehnung oder die Malignität eines Tumors seine lokale Entfernung, dann sollte radikal amputiert oder exartikuliert werden.

Nach Ansicht von UNNI (1976), der eine hohe Rezidivquote für parossale osteogene Sarkome fand (bei 31 Excisionen - 27 Rezidive, bei 10 Resektionen - 3 Rezidive, aber bei 27 Amputationen nur 4 Metastasierungen) wird die Beherrschbarkeit des Tumors mit jedem Rezidiv geringer. AAKHUS (1960), JAFFE (1958) und UNNI (1976) halten deshalb primäre Amputation, unabhängig von Größe, Lage und Malignität des Tumors für die Methode der Wahl. Nur so können die Zahlen von 100 % Heilungschance, die

von JACOBSON (in VITALLI 1961) und MC KENNA (1966) angegeben werden, erreicht werden. UNNI (1976) gibt eine Heilungschance von 82 % an, DOMINIOK (1971) von 80 %, während DWINELL (1954) mit der primären Amputation eine Heilung von 66 % der Fälle erreicht.

6.7. Insgesamt liegt also die Prognose des parossalen Osteosarkoms wesentlich günstiger als die des Osteosarkoms. Unter konsequenter Einhaltung der vorgeschlagenen Therapie läßt sich sogar eine Heilung in 100 % der Fälle erzielen.

7. Das Chondrosarkom (CS)

Einteilung des Chondrosarkoms

Das CS wird nach dem Entstehungsort in

a) zentrales Chondrosarkom und

b) peripheres Chondrosarkom

und nach der Entstehungsart in

a) primäres Chondrosarkom und

b) sekundäres Chondrosarkom, das auf dem Boden von primär benignen Knorpelgeschwülsten entsteht,

eingeteilt.

Ferner wird vom histologischen Typ her noch das "Mesenchymale Chondrosarkom" unterschieden. Es wurde 1959 von LICHTENSTEIN und BERNSTEIN zum ersten Mal beschrieben. Es zeichnet sich durch einen eigenartigen histologischen Aufbau aus: Höchst zellreiches Stroma,

das aus kleinen spindeligen anaplastischen Zellen besteht, in dem Inseln von relativ gut-differenziertem Knorpelgewebe liegen (SCHAJOWITZ 1972, DOWLING 1964). Es hat eine extrem schlechte Prognose, mit einer 5-Jahres-Heilung von 0 %. Da es nach DAHLIN (1962) nur etwa 0,3 % aller primär malignen Knochentumoren ausmacht, soll diese kurze Beschreibung hier genügen.
Unterscheidungen zwischen "primär" und "sekundär" sowie zwischen "zentral" und "peripher" werden an den jeweils nötigen Stellen getroffen werden.

7.1. Pathologie

7.1.1. Makropathologie

Chondrosarkome bilden oft sehr große Tumormassen (MORTON 1947). Sie haben meist Läppchenstruktur und bestehen aus hyalinem Knorpel. Die Läppchen können in ihrem Zentrum verkalken und verknöchern. können aber auch einschmelzen und nekrotisch verflüssigt werden. Auch myxoid degeneriertes Tumorgewebe kommt vor (DOMINIOK 1971, DAHLIN 1967). Je nach dem Anteil von Verkalkung und Knochen, Knorpelgewebe, cystischer Degeneration, mucoider und myxomatöser Strukturen schwanken Konsistenz und Farbe des Tumors von griffig-hart und gelblich über solid-fest und bläulich-weiß-glasig zu gallertig-schleimig-blutig (SANDRITTER 1973, HENDERSON 1963, MORTON 1947). Das zentrale CS wächst aus der Markhöhle heraus, zerstört die Kortikalis und wächst infiltrierend in die

Weichteile. Beim peripheren CS, das in periostalem Abstellen entsteht, können oft große Tumormassen in die umgebenden Weichteile wachsen, während der Markraum völlig frei bleibt. Das periphere CS kann anfangs von einer fibrösen Kapsel umgeben sein.

7.1.2. Mikropathologie

Ohne Zweifel ist das Chondrosarkom, der maligne Tumor, der dem Histopathologen die meisten Schwierigkeiten bereitet (nach DAHLIN 1967). Nur wenige besonders maligne Fälle zeigen das Vollbild des CS - hoher Zellgehalt, vielfältige Zellatypien sowie zahlreiche Mitosen - und sind dementsprechend leicht zu identifizieren (DOMINICK 1971). Die meisten anderen Formen bieten durch das vielfältige Bild große Schwierigkeiten. Myxoide Anteile, mucoider Knorpel, hyaliner Knorpel, undifferenziertes Mesenchym können in einem histologischen Schnitt vorkommen. Nekrosen, Cysten und Blutungen erschweren zusätzlich die Diagnose (NTR 1973, LICHTENSTEIN 1972). LICHTENSTEIN hat deshalb 1972 ganz genaue Richtlinien zur Definition des malignen CS aufgestellt. Er bezeichnet einen Knorpeltumor dann als maligne, wenn auch nur in verstreuten Bezirken folgende Zellatypien gefunden werden können:

1) Viele Zellen mit plumpen Kernen
2) mehr als zufällig Zellen mit 2 Kernen
3) Riesenknorpelzellen mit großem einzelnen oder multi-

plen Kernen oder mit Chromatinklumpen (vgl. auch SCHAJOWITZ 1972). Nach derartigen Gebilden muß bewußt gefahndet werden (DOMINIOK 1971).

7.2. Anamnese und Symptomatik

7.2.1. Häufigkeit der Chondrosarkome

Während JAFFE (1958), DAHLIN (1967) und SANDRITTER (1973) eine Häufigkeit in allen Altersgruppen von 10-11 % feststellen (das multiple Myelom eingerechnet, kommt das NTR (1973) (ohne Myelom) auf eine Zahl von 25 %. 95 % davon sind primären Ursprungs. DAHLIN (1967) errechnet 90 % vom primären Typ.

Da auch hier der Altergipfel im mittleren und höheren Alter liegt (siehe 2.2.) sind Kinder relativ selten betroffen. SUTOW (1975) meint, daß weniger als 5 % der Chondrosarkomträger jünger als 20 Jahre sind. Bei einer angenommenen Häufigkeit über alle Altersgruppen von 10 % ergäbe dies eine Häufigkeit in der 1.-2.Dekade von 0,5 %.

Diese Vermutung bestätigt auch ein Blick auf die

7.2.2. Altersverteilung

Chondrosarkome kommen in der 1.Dekade des Lebens praktisch nicht vor. DAHLIN (1967) und das NTR (1973) registrieren jeweils nur einen Fall zwischen 1-10 Jahren. Die 2.Dekade, die den Hauptanteil der Osteosarkompatienten stellt, trägt mit 2,4 % zur Gesamtzahl der CS bei (MEISTER 1975). Im höheren Alter findet sich eine etwa

gleichmäßige Verteilung auf alle Altersgruppen, was von ADLER (1974), NITZSCHE (1974), HENDERSON (1963) bestätigt wird. Das Durchschnittsalter des Chondrosarkompatienten wird mit 38 (MORTON 1947) - 46 (LINDBOM 1961, PHELAN 1964) Jahren angegeben, wobei LINDBOM (1961) eine Differenz zwischen peripherem und zentralem CS insofern feststellt, als die periphere Form eher jüngere Menschen befällt (38 Jahre), während sich für die zentrale Form ein Durchschnittsalter von 52 Jahren errechnet.

7.2.3. Geschlechtsverteilung

Allgemein wird festgestellt, daß CS häufiger bei Männern auftreten. Nur JAFFE (1958) findet eine etwa gleichmäßige Verteilung. Die anderen Autoren geben Zahlen von 1,38 : 1 (LARSSON 1974) zu 2,1 : 1 (PHELAN 1964) für die Relation ♂ : ♀ an. Bei MEISTER (1975) beträgt das Geschlechtsverhältnis 3 : 1 (♂ : ♀).

7.2.4. Anamnesendauer

Patienten mit Chondrosarkom weisen vorwiegend eine längere oder sehr lang währende Anamnese auf (DOMINIOK 1971). Die meisten Patienten von MORTON (1947) hatten länger als ein Jahr Beschwerden ehe sie zum Arzt gingen. Er nimmt eine durchschnittliche Anamnesendauer von 4,8 Jahren an. MC KENNA (1966) kommt nur auf Werte von 12,3 Monaten. Interessant sind die Feststellungen von O'NEAL (1952), der für das periphere CS einen Durchschnitt von 5,3 Jahren und für das zentrale CS einen

von 2,6 Jahren errechnet.
Extrem kurze Anamnesen sind sehr selten, deuten aber ein sehr malignes Geschehen an und nehmen meist einen sehr raschen fatalen Verlauf (LICHTENSTEIN 1972).

7.2.5. Erste Symptome

7.2.5.1. Schmerz ist das Leitsymptom, vor allem der zentralen Chondrosarkome, da hier das äußerst schmerzempfindliche Periost langsam expandiert und später zerstört wird. Die Schmerzen sind anfangs dementsprechend dumpf, intermittierend, steigern sich dann aber oft bis zur Unerträglichkeit (LINDBOM 1961). Nach O'NEAL (1952) hatten 70 % der Patienten mit zentralem CS erst Schmerzen, während nur 36 % der Patienten mit peripherem Sarkom eine initiale Schmerzangabe machten. Das Leitsymptom der peripheren CS ist vielmehr

7.2.5.2. die Schwellung (O'NEAL 1952: 56 % der Patienten). Diese ist fast immer fest fixiert, hart und schmerzlos (NTR 1973). Hat das zentrale CS erst einmal die Kortikalis durchbrochen und penetriert es in die Weichteile, so kann es auch bei dieser Tumorart zur Schwellung kommen.

7.2.5.3. Liegt der Tumor in der Nähe eines Gelenks, so kann der Patient Bewegungseinschränkung angeben (JAFFE 1958). Es kann zu Muskelatrophien und zu pathologischen Frakturen kommen (PHELAN 1964). Die Haut über dem Tumor bleibt verschieblich und kann in seltenen Fällen ge-

rötet, ödematös und erwärmt sein (JAFFE 1958, LINDBOM 1961, PHELAN 1964).

7.2.5.4. - 7.2.5.5. Über Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust beim Chondrosarkom wird in der Literatur nichts wesentliches berichtet.

7.2.6. Lokalisation

Chondrosarkome kommen in den großen langen Röhrenknochen, wie Femur, Humerus und Tibia, aber auch im Stammskelett, wie Beckengürtel, Scapula und den Rippen vor. Die Sarkome der langen Röhrenknochen entstehen hauptsächlich in den Metaphysen, hier aber im Gegensatz zum Osteosarkom in einem höheren Prozentsatz in den proximalen Anteilen (Femur). DAHLIN (1967) findet über 3/4 der Tumoren im Stammskelett (Schultergürtel und proximale Anteile von Femur und Humerus mitgerechnet) lokalisiert. PHELAN (1964) findet die meisten CS im Beckenbereich. Bei MORTON (1947) sind 75 % der Sarkome in Becken und unterer Extremität lokalisiert, LINDBOM (1961) findet dort 57 % der Tumoren. O'NEAL (1952) macht die Beobachtung, daß die peripheren CS bevorzugt an Knochen des Rumpfes oder Achsenskeletts auftreten, während der zentrale Typ hauptsächlich die Extremitätenknochen befällt.

7.3. Diagnostik

7.3.1. Blutwerte

Mit großen Veränderungen der Blutwerte kann beim Chondrosarkom nicht gerechnet werden. Lediglich die BKS kann

nach DOMINIOK (1971) erhöht sein.

7.3.2. Röntgen

a) Zentrales Chondrosarkom

Es beginnt meist mit einer läppchenförmigen Knochendestruktion in den Metaphysen der langen Röhrenknochen. Es finden sich fleckige Aufhellungen mit unregelmäßigen Verschattungen durch Verkalkungen (NTR 1973). In weiter fortgeschritteneren Fällen wird dann der Schaft gedehnt, er wirkt dann wie "aufgeblasen". Die periostalen Auflagerungen sind meist begrenzt (von RONNEN 1969). Die Kortikalis wird im weiteren Verlauf immer mehr zerstört und der Tumor wächst infiltrierend in die Weichteile, was eine unregelmäßige Verschattung am Röntgenbild verrät.

b) Peripheres Chondrosarkom

Es zeigt unregelmäßige periostale Appositionen mit manchmal wechselnder Dichte. Die Begrenzung zum umliegenden Gewebe ist oft unscharf. Der unterliegende Kortex erscheint meist intakt, kann aber in weiter fortgeschritteneren Fällen Aufhellungen durch Tumorinfiltration zeigen (NTR 1973, von RONNEN 1969).

7.3.3. - 7.3.7. Zusätzliche Verfahren

Zusätzliche Verfahren wie die Angiographie, Lymphographie, Thermographie, Szintigraphie oder eventuell die Ultraschalluntersuchung können weitere wertvolle Informationen über Vaskularisationsgrad (von dem manche

Autoren die Metastasierungsfrequenz ableiten) und die Tumorausbreitung liefern.

7.3.8. Probeexcision

Das wichtigste Verfahren, auch bei der Diagnostik der Chondrosarkome ist die histologische Diagnose (NTR 1973). Wegen der in 1.2. beschriebenen Schwierigkeiten empfiehlt LICHTENSTEIN (1972) folgendes Vorgehen:

1) Großzügige Gewebsentnahme (in zugänglichen Gebieten, die nicht zu sehr verkalkt sein dürfen

2) Peinlich genaues Durchmustern aller Schnitte (mit starker Vergrößerung)

3) Beurteilung des Tumors nach der Stelle, die "am schlimmsten" aussieht.

7.4. Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch kommen folgende Erkrankungen in Frage:

1) Chondrom
2) Chondromatose der Synovialmembran
3) Benignes Chondroblastom
4) Knorpeliger Überzug einer Exostose
5) Mesenchymales Chondrosarkom
6) Osteosarkom
7) Chondro-myxoid Fibrom
8) Knocheninfarkt
9) parossales osteogenes Sarkom

Zu 1) Chondrome

Sie liegen in einer gut abgegrenzten Höhle in der Kortikalis unter dem Periost. Histologisch können sie mit dem Chondrosarkom verwechselt werden. Ihr nicht-invasives Wachstum führt aber auf die richtige Diagnose.

Zu 2) Chondromatose der Synovialmembran

Auch sie kann histologisch mit dem CS verwechselt werden, nimmt aber im allgemeinen einen klinisch nicht-malignen Verlauf.

Zu 3) und 7) Benignes Chondroblastom und Chondromyxoidfibrom

Sie sind histologisch einwandfrei als benigne zu erkennen.

4) Knorpeliger Überzug einer Exostose

Die Differentialdiagnose kann hier sowohl röntgenologisch als auch histologisch schwierig sein. Der klinische Verlauf ist aber auch hier einwandfrei benigne.

Zu 5) Mesenchymales Chondrosarkom

Es läßt sich anhand der hochdifferenzierten kleinen Zellen diagnostizieren.

Zu 6) Osteosarkom

Etwa 1/4 aller Osteosarkome haben einen vorwiegend chondroblastischen Charakter, jedoch die Anaplasie im ganzen Tumor und die Osteoidproduktion sowie die röntgenologisch sichtbare periostale Reaktion sollten zur richtigen Diagnose führen.

Zu 8) Knocheninfarkt

Der Knocheninfarkt zeigt röntgenologisch hoch strahlendurchlässige Regionen, scharf begrenzt, in einer praktisch unveränderten Spongiosa, während das CS Verschattungen in unscharf begrenzten Destruktionsgebieten zeigt.

Zu 9) Parossales Osteosarkom

Das parossale Osteosarkom zeigt massive Verkalkungen im Zentrum des Tumors, am Periost.

7.5. Verlauf

Wie oben aufgeführt ist das Chondrosarkom ein sehr langsam wachsender Tumor, der die Patienten relativ spät zum Arzt führt. Die Tumorverdopplungszeit liegt nach DAUM (1975) bei etwa 176-366 Tagen. Die Metastasierung erfolgt spät, obwohl besonders die zentralen Chondrosarkome manchmal relativ früh metastasieren können. Die Zellen brechen dann in die regionalen Venen ein und können durch intravasales Wachstum Herz und Lunge erreichen (LICHTENSTEIN 1972, PHEMISTER 1930). Bei etwa 10 % der Tumoren, die durch nicht-adäquate Erstbehandlung rezidivieren können, beobachtet man einen Anstieg der Malignität (sei es im histologischen Bild des Chondrosarkoms selbst, sei es durch eine Umwandlung in ein Fibro- oder Osteosarkom) Lymphknotenmetastasen sind extrem selten (LICHTENSTEIN 1972).

7.6. Therapie

Nach übereinstimmender Meinung aller Autoren sind Chondrosarkome weitgehend strahlenresistent (LICHTENSTEIN 1972, DOMINIOK 1971, DAHLIN 1967, JAFFE 1958). Bestrahlung sollte nur als palliative Maßnahme bei inoperablen Fällen dienen. Als Therapie der Wahl wird von allen Autoren die radikale Operation, mit Entfernung allen Tumorgewebes weit im Gesunden gefordert. Bei Lokalisation in den Rippen müssen diese reseziert werden, bei Befall des Beckens kommt nur Hemipelvektomie in Frage. Sitzt der Tumor in einer Extremität, so gehen die Meinungen darüber auseinander, ob Resektion oder Amputation die geeignetere Methode sei. Bei Rezidiven wird aber in jedem Fall die Amputation empfohlen. Sollten nach der Entfernung des Primärtumors Lungenmetastasen auftreten, so bringt hier die Metastasenchirurgie ebenfalls aufgrund des langsamen Wachstums des Chondrosarkoms gute Erfolge (NTR 1973, DOMINIOK 1971). Da nach DAHLIN (1967) beim Chondrosarkom häufig Rezidive und Metastasen auch 5 Jahre nach der Erstbehandlung auftreten, mißt er der 10-Jahres-Überlebensrate die größere Bedeutung bei.

7.7. Die Prognose des Chondrosarkoms ist weitaus besser als die des Osteosarkoms.

WILLERT fand 1970 5-Jahres-Raten von 36 % und 10-Jahres-Raten von 26 %.PHELAN (1964) eine 5-Jahres-Rate von 55 %,

O'NEAL (1952) von 21 %, während LINDBOM (1961) für sein Gesamtkollektiv 38 % errechnete.
LINDBOM (1961) beschäftigte sich auch mit der Abhängigkeit der Prognose von verschiedenen Faktoren.

7.7.1. Malignität

Er teilte die Chondrosarkome aufgrund ihrer histologischen Malignitätskriterien in 3 Gruppen I - III ansteigender Malignität und fand für Grad I eine Rate von 42 %, für Grad II eine Rate von 47 %, für Grad III eine Rate von 0 %.

7.7.2. Lokalisation

Auch die Lokalisation, sowohl im Bezug auf den Knochen als auch im Bezug zum ganzen Körper spielt eine nicht unwesentliche Rolle. So überlebten von den Patienten mit peripherem Chondrosarkom 53,3 % 5 Jahre und 30,7 % 10 Jahre, während die Raten für die Patienten mit zentralem Chondrosarkom nur 30 % bzw. 20 % ausmachen. HENDERSON fand 1963, daß Patienten mit dem Befall von Wirbelsäule und Os sacrum wegen der Inoperabilität in diesen Gebieten eine besonders schlechte Prognose haben.
MICHAEL (1964) schreibt Chondrosarkomen, die im Sternum lokalisiert sind eine besonders schlechte Prognose zu.

7.7.3. Therapie

Die wichtigste Rolle spielt die Therapie. HENDERSON (1963) fand eine 10-Jahres-Überlebensrate von 69,2 % bei optimal therapierten Patienten, während die nicht

optimal therapierten nur eine Chance von 18,6 % hatten, 10 Jahre zu überleben.
Die schlechteste Prognose mit 5-Jahres-Raten von nur 6,2 % (LINDBOM) bis 0 % (KOZLOVA 1969) hatten die Patienten, die nur bestrahlt wurden.
Das Chondrosarkom des Knochens ist also ein Tumor, dessen Prognose bei adäquater Therapie keineswegs infaust erscheinen muß.

8. Das Ewing-Sarkom (ES)

Seit James Ewing im Jahre 1921 eine Sarkomart aus der Gruppe der Rundzellsarkome des Knochens abgrenzte und dieser Gruppe den Namen "diffuse endotheliome of bone" gab, hat die Diskussion um diese Sarkomart, heute allgemein "Ewing-Sarkom" genannt, nicht aufgehört. Die Histiogenese ist besonders umstritten. Während Ewing den Tumor von Endothel ableitete, sah WILLIS (1933) in der Läsion ein metastasierendes Neuroblastom. Diese Auffassung ist heute sicher überholt. DAHLIN betrachtet es 1967 als vom undifferenzierten Mesenchym ausgehend. LICHTENSTEIN (1972) und LIEBEGOTT (1969) leiten es von pluripotenten Retikulumstammzellen ab. KADIN (1971) betrachtet es aufgrund seiner Zellkulturversuche als Sarkom mit myelogenem Ursprung.
Die Histiogenese des Ewing-Sarkoms ist also noch ein interessantes Forschungsgebiet.

8.1. Pathologie

8.1.1. Makropathologie

Makroskopisch zeigt sich das ES als weiches, bröckeliges oder gallertiges Gewebe. Es ist grau-weiß-rosa. Es zeigen sich schon bei kleinen Herden Nekrosen und Hämorrhagien. An der Oberfläche kann ein gelblicher Film gefunden werden, der mit Eiter verwechselt werden kann. Die Ausbreitung beginnt in der Markhöhle, später dann durch die Havers'schen Kanäle in die Kortikalis, Periost und das umgebende Weichteilgewebe. Die Kortikalis und das periossale Gewebe zeigen eine knöcherne Proliferation. Der Tumor kann makroskopisch weit über den röntgenologisch sichtbaren Anteil hinausgehen (NTR 1973, MC CORMACK 1952, DAHLIN 1967).

8.1.2. Mikropathologie

Das ES zeichnet sich durch großen Zellreichtum aus. Die Zellen werden von sehr schmalen Bindegewebssepten zu mehr oder weniger großen Gruppen zusammengefaßt. Die Tumorzellen selbst sind sehr gleichförmig. Es sind Rundzellen. Die Kerne sind rund-oval, das Chromatin grobkörnig bis schollig. Die Zahl der Mitosen ist gering. Das Zytoplasma ist spärlich, die Zellgrenzen sind meist undeutlich. Zwischensubstanz ist, bis auf einige argentophile Fasern zwischen den Zellgruppen, nicht nachzuweisen (SCHAJOWITZ 1972). Gelegentlich schließen sich die Geschwulstzellen um kleine Gefäße zu Rosetten

zusammen. Es kommen gelegentlich große nekrotische und hämorrhagische Areale vor. Knochen- oder Bindegewebe stammen immer von der periostalen Reaktion. Histochemisch läßt sich in den Zellen das ES Glykogen nachweisen (PAS- positiv) (NTR 1973, LICHTENSTEIN 1972, DOMINIOK 1971, DAHLIN 1967, ÜHLINGER 1948).

8.2. Anamnese und Symptomatik

8.2.1. Häufigkeit

In der Serie von DAHLIN (1967) macht das ES 7 % aller primär malignen Knochentumoren (inklusive des Multiplen Myeloms) aus. Das NTR (1973) findet eine Häufigkeit von 14 % (ohne Myelom). Da das ES aber eine Erkrankung des Kindes- und Jugendlichenalters ist (siehe 2.2.) finden wir in diesen speziellen Altersgruppen natürlich wesentlich höhere Prozentzahlen. ROWLAND (1960) findet mit 40 % das ES als den häufigsten Knochentumor im Kindesalter. In weitem Abstand folgt das Osteosarkom mit 20 %. In anderen Aufstellungen nehmen die ES die 2.Stelle hinter den kindlichen Osteosarkomen ein (KUFFER 1970) so in dem Heidelberger Kollektiv, das 48,8 % Osteosarkome und 28,2 % Ewingsarkome enthält (HEISS 1970). WELTE (1974) stellt fest, daß das ES der häufigste Tumor bei Kindern unter 10 Jahren ist, eine Beobachtung, die auch das NTR (1973) macht.

8.2.2. Altersverteilung

Wie in 2.1. angedeutet, ist das ES eine Erkrankung des

Kindes- und Jugendlichenalters. Im NTR (1973) kommen ES bei Patienten über 30 Jahren praktisch nicht mehr vor. Nach MC SWAIN (1949) sind 80 % der ES-Patienten unter 25 Jahren, nach SUTOW (1973) sind 90 % der Patienten unter 30 Jahren. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt in der 2.Dekade (KUFFER 1970, LARSSON 1973, HEISS 1970, MC CORMACK 1952). BHANSALI (1963) errechnet das Durchschnittsalter von 107 Patienten mit 19,2 Jahren.

8.2.3. Geschlechtsverteilung

Während fast alle Autoren feststellen, daß das ES das männliche Geschlecht häufiger befällt, die Quotienten reichen von 1,5 : 1 (MC CORMACK) bis 4 : 1 (♂ : ♀) (SUTOW 1975), findet ADLER (1974) in seinem Krankengut 70 % Mädchen. JAFFE (1958) und ÜHLINGER (1948) halten die Geschlechtsverteilung für unauffällig.

8.2.4. Anamnesendauer

Das ES hat allgemein sehr kurze Anamnesenzeiten - massive Symptome führen den Patienten frühzeitig zum Arzt. Die Angaben über die mittlere Anamnesendauer schwanken zwischen 5 Monaten (MC SWAIN 1941) und 9 Monaten (MC CORMACK 1952), (WANG 1953, BHANSALI 1963, DOMINIOK 1971).

8.2.5. Erste Symptome

Die Symptome des ES gleichen denen einer klassischen Entzündung mit

8.2.5.1. Schmerzen (Dolor). 75 % - 100 % aller Patienten mit ES klagen über das Leitsymptom "Schmerz" (MC CORMACK

1952, MC SWAIN 1949, BHANSALI 1963). Sie treten zuerst nach besonderer Belastung oder Bewegung intermittierend auf, können dann stechend werden und schließlich in einen dumpfen Dauerschmerz übergehen (DOMINIOK 1971).
Zu diesen Schmerzen tritt dann rasch
8.2.5.2. eine Schwellung (Tumor), die nach MC SWAIN (1949) und BHANSALI (1963) bei der klinischen Aufnahme bei praktisch allen Patienten manifest ist. Der Tumor ist meist druckschmerzhaft.
8.2.5.3. Die Haut über dem Tumor kann gerötet und warm sein (Calor), die Venen über dem Tumor können gestaut sein (DAHLIN 1967), pathologische Frakturen und Lähmungen kommen aber nur selten vor (DOMINIOK 1971, WANG 1953).
8.2.5.4. Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechtert sich meist sehr schnell und nicht selten tritt Fieber auf. Die Angaben über die Fieberhäufigkeit schwanken zwischen 2 % (WANG 1953) und 100 % (MC SWAIN 1949). Es handelt sich meist um subfebrile Temperaturen oder leichtes Fieber (bis zu 38,3 C) doch es werden auch höhere Werte registriert (DOMINIOK 1971).
8.2.6. Lokalisation
Ewing-Sarkome treten häufig in den Extremitäten auf, es kann aber auch jeder andere Knochen Sitz eines ES sein. Es sind hauptsächlich die Knochen der unteren Extremität (Becken, Femur, Tibia) die befallen werden. MC CORMACK (1952) findet eine Rate von 50 %. DAHLIN (1967) von 61,4 %,

WANG (1953) von 68 %, JENKIN (1966) von 70 %. KUFFER (1970), OTT (1970) und HEISS (1970), WELLAUER (1974) bemerken, daß das ES als myelogener Tumor hauptsächlich die Diaphysen der langen Röhrenknochen befällt. Nach MICHAEL (1964) kommen auch Fälle von multizentrischer Entstehung vor.

8.3. Diagnostik

In Übereinstimmung mit den klassischen Entzündungszeichen Calor, Tumor, Dolor, Functio laesa, welche die Fehldiagnose einer

8.3.1. Osteomyelitis geradezu aufdrängen, kann auch das Blutbild eine Entzündung vortäuschen.

8.3.1.1. Die BKS ist nach KUFFER (1970) und LICHTENSTEIN (1972) in nahezu allen Fällen erhöht.

8.3.1.2. Erhöhte Leukozytenwerte (bis zu 15000) werden nach DOMINIOK (1971) und MC SWAIN (1949) in etwa 40-50 % der Fälle gefunden.

8.3.1.3. Die alkalische Phosphatase ist meist unauffällig, während

8.3.1.4. die Elektrophorese nach LANGE (1960) beim ES erhöhte Werte für $\alpha+\beta$ Globuline zeigen kann.

8.3.1.5. Eine sekundäre Anämie ist nach LICHTENSTEIN (1972) ein prognostisch besonders ungünstiges Zeichen.

8.3.1.6. Differentialdiagnostisch sollte man beim ES noch die Katecholaminausscheidung bestimmen, um eine Metastase eines Neuroblastoms auszuschließen (SUIT 1975).

8.3.2. Röntgen

Im Frühstadium zeigen sich in der Spongiosa zentral gelegene, kleinste mottenfraßähnliche bis bohnengroße Aufhellungen. Sobald die Defekte größer werden, zeigt sich eine Periostabhebung, die reaktive periostale Knochenneubildung kann lamelläre Struktur annehmen, die sich zwiebelschalenartig übereinanderlegen und das sog. "onion-skin-phänomen" erzeugen (NTR 1973, ÜHLINGER 1948, DOMINIOK 1971). Es können aber auch Spiculae vorkommen. Ist die Kortikalis von den osteolytischen Prozessen erfaßt worden, so erscheint sie manchmal wie aufgesplittert (DOMINIOK 1971). Im letzten Stadium wird die Kortikalis durchbrochen und der Tumor wächst infiltrierend in die Weichteile. In platten Knochen sieht man - nach von RONNEN (1969) - häufig massive osteolytische Herde ohne periostale Reaktion. Von den zusätzlichen röntgenologischen Verfahren liefert uns lediglich

8.3.3. die Angiographie wichtige Hinweise auf die Malignität des Tumors und erleichtert somit die Differentialdiagnose ES: Osteomyelitis.

8.3.4. Probeexcision

Da das Röntgenbild kaum spezifische Aussagen liefert (Osteolyse mit periostaler Reaktion sind sehr unspezifische Zeichen) ist die Probeexcision die wichtigste diagnostische Maßnahme beim ES: Einige Autoren, z.B.

von RONNEN (1969) schlagen eine Vorbestrahlung von 2 x 400 R vor. Andere Autoren wiederum lehnen diese Maßnahme ab, da gerade das ES als höchst strahlensensibler Tumor nach Vorbestrahlung extrem schwer zu diagnostizieren ist. Nach ÜHLINGER (1948) steigt die Zahl der Kernpyknosen beim ES schon nach Dosen von 720 R auf ein Vielfaches an.

8.4. Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht

1) Osteomyelitis
2) Retikulumzellsarkom
3) Neuroblastommetastasen
4) Lymphosarkom
5) Lymphatische Leukämie
6) Metastasen anderer Karzinome
7) Osteosarkom
8) Eosinophiles Granulom.

Zu 1) Die wohl wichtigste Differentialdiagnose ist zwischen dem ES und der Osteomyelitis zu treffen. Die Symptome des ES können denen einer Osteomyelitis täuschend ähnlich sein (siehe 2. und 3.). Bei der Osteomyelitis treten die Beschwerden plötzlich auf, während das ES eine Anamnese von einigen Wochen oder Monaten hat. Beim Auftreten der ersten Beschwerden bei der Osteomyelitis finden sich noch keine röntgenologisch sichtbaren Läsionen, während man zu diesem Zeitpunkt beim ES schon Ver-

änderungen im Röntgenbild sieht. Das ES überschreitet nie, wie die Osteomyelitis, die Epiphysenfugen (NTR 1973, HEISS 1970, MICHAEL 1964).

Zu 2) Retikulosarkom

Die Zellen des Retikulosarkoms zeigen nicht die Gleichförmigkeit und Verletzlichkeit der ES-Zellen. Sie sind größer, gezähnt oder gelappt und pleomorph, das Chromatinmuster ist oft rauh. Außerdem weisen sie histochemisch kein Glykogen auf. Die Zellen liegen in Retikulinfasern eingebettet (NTR 1973, JAFFE 1958).

Zu 3) Neuroblastommetastasen

Die Zellen zeigen hier eine rosettenförmige Anordnung. Die Kerne enthalten mehr ungleichmäßig verteiltes Chromatin. Die Zellen sind kleiner als die ES-Zellen, sie haben etwa die Größe von Lymphozyten. Ferner ist die Katecholaminausscheidung bei den Metastasen des Neuroblastoms erhöht (siehe 3.1.6.).

Zu 4) Lymphosarkom und 5) lymphatische Leukämie

Diese Zellen haben ein gut ausgebildetes Zytoplasma und ähneln Lymphozyten oder Lymphoblasten (NTR 1973).

Zu 6) Metastasen anderer Karzinome

Hier kommen vor insbesondere Bronchial-Lungen-Hoden- und Magenkarzinome in Frage. Da solche Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen extrem selten sind und hauptsächlich bei älteren Menschen vorkommen, sollte man jeden Erwachsenen mit einem vermuteten ES sorg-

fältigst untersuchen, um solche Primärkarzinome auszuschließen.

Zu 7) Osteosarkom

Hier hilft das histologische Bild weiter: Pleomorphismus der Zellen, die reichlich vorhandene Faser und Knorpelbildung und die Osteoidanteile sollten jeden weiteren Zweifel auslöschen.

Zu 8) Eosinophiles Granulom

Die Schaumzellen im histologischen Bild des eosinophilen Granuloms machen es vom ES eindeutig unterscheidbar.

8.5. Verlauf

Das Ewing-Sarkom ist das bösartigste Sarkom in der Reihe der primär malignen Knochengeschwülste. Es nimmt meist einen rasanten klinischen Verlauf, metastasiert früh in Lunge, Lymphknoten, Skelett, Milz, Leber, Herz, Niere, Schilddrüse und ZNS. Oft sind die Metastasen schon bei der Diagnosestellung nachzuweisen (SUTOW 1975, PEARLMAN 1973). Nach GESCHICKTER und COPELAND (1949) sterben die Patienten unbehandelt im Durchschnitt 9 1/2 Monate nach Erkrankungsbeginn.

8.6. Therapie

Therapieversuche vermögen die Lebenserwartung zu verlängern und eventuell auch Dauerheilungen zu erzielen. Ewing-Sarkome sind sehr strahlensensibel. Aus diesem Grund schlagen die meisten Autoren eine Strahlenbehand-

lung mit 4000-8000 R in einem Zeitraum von etwa 4 Wochen vor (NITZSCHE 1974, KOZLOVA 1969, BUFF 1973, WANG 1953, JENKIN 1966, JAFFE 1958, NTR 1973, STEWART-HARRISON 1934, WELTE 1974). Uneinigkeit herrscht darüber, ob man den gesamten befallenen Knochen bestrahlen sollte, was JAFFE (1958), NTR (1973) oder SUTOW (1975) befürworten, oder, wie KOZLOVA (1969) meint, nur die Läsion selbst, um spätere Durchblutungs- und Wachstumsstörungen zu vermeiden. Einige Autoren empfehlen in letzter Zeit Zusatzmaßnahmen, wie Ganzkörperbestrahlung mit 3000 R zur Metastasenprophylaxe (JENKIN 1970) oder die zusätzliche Gabe von Zytostatika (SUIT 1975, PLÜSS 1973, HUSTU 1968, LARSSON 1973, SUTOW 1962). Vorgeschlagen werden hauptsächlich CYC und VCR. Einige Autoren berichten in dem Zusammenhang von Erfolgen, wie Rückgang der Metastasierungsfrequenz, zeitweilige Einschmelzung von Metastasen und Verlängerung der Überlebensdauer.

Ob damit eine Verbesserung der Dauerheilungsquote verbunden sein wird ist noch fraglich. Einige Autoren, wie z.B. BERNSTEIN (1957), MC CORMACK (1952), BHANSALI (1968), DAHLIN (1967), HEISS (1970), LINDER (1974), WITT (1975) schlagen die primäre radikal-chirurgische Entfernung des Tumors vor und geben an, mit dieser Methode Dauerheilungen erzielen zu können. MICHAEL (1964) empfiehlt eine Kombination von Amputation (wenn möglich) und Nachbestrahlung. Er schätzt den Wert von chemotherapeutischen

Maßnahmen gering ein. Auch bezüglich der Therapie der Metastasen gibt es verschiedene Meinungen. Während das NTR (1973) in allen Fällen von Metastasen eine Bestrahlung von 2000 R vorschlägt, behandelte JENKIN (1966) mit Bestrahlung und dem Zytostatikum Endoxan, während SUTOW (1975) bei solitären Metastasen die radikale chirurgische Therapie und bei multiplen Läsionen eine Kombination von Bestrahlung und zytostatischer Therapie vorschlägt. Praktisch unbeeinflußt von der Therapieform sind die Ergebnisse der Behandlung des Ewing-Sarkoms sehr schlecht.

8.7. Prognose

Während LICHTENSTEIN (1947) mit SIMMONS (1939) eine Rate von 0 % 5-Jahres-Heilungen meldet, das NTR (1973) eine von 2 %, gibt LIEBEGOTT (1969) eine Rate von 4,1 %, COPELAND von 6 % an. FALK (1967) errechnet aus dem Weltschrifttum eine Gesamtrate von 8 %. Einzelne Autoren geben auch bessere Ergebnisse an, so z.B. WANG (1953) mit 12 %, BUFF (1973) mit 10 %, DAHLIN (1967) 15 %. KOZLOVA (1969) findet sogar Zahlen von 29,3 % 5-Jahres-Heilungen. Solche Zahlen müssen aber mit Recht, wie JAFFE (1958) sagt, bezüglich ihrer statistischen Relevanz angezweifelt werden.

8.7.1. Besonders gute Prognosen haben nach LARSSON (1973) Lokalisationen in Rippen, Tibia, Wirbelsäule, Femur und Clavicula, während Befall von Ilium, Scapula,

Humerus und Fibula schlechte Prognosen aufweist.

8.7.2. BHANSALI (1963) glaubt, daß mit chirurgischer Behandlung etwa 20 % 5-Jahres-Überlebensraten erzielt werden können, während die Bestrahlung nur in 10 % der Fälle dauerhaften Erfolg erzielt. Extrem wichtig ist beim Ewing-Sarkom also die Frühdiagnose, da dann noch die Chance besteht, den Tumor vor der Metastasierung zu vernichten (DOMINIOK 1971).

## Teil II: Eigene Ergebnisse

### 1. Methode

Die Arbeit befaßt sich mit allen Fällen von primär malignen Knochentumoren, die in der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital in der Zeit vom 1.1.1947 - 1.9.1976 zur Behandlung kamen. Um die Zahl dieser Fälle festzustellen, wurde zunächst anhand der Hauptbücher der Jahre 1947 - 1974 der pädiatrischen (= internistischen) und chirurgischen Abteilung des Hauses eine Liste all der Patienten erstellt, die unter den Diagnoseschlüsselnummern 40 n (später: 08513) in der pädiatrischen bzw. K 15 in der chirurgischen Abteilung geführt wurden. Da unter diesen Diagnosenummern auch Patienten mit Malignomen nicht-ossären Ursprungs eingeordnet sind, ergab sich nach Abzug der Zahl dieser Fälle eine Zahl von 65. Für das Jahr 1975 und die Monate Januar bis August 1976 wurde durch Überprüfen der Operationsbücher, der Kartei der onkologischen Ambulanz des Hauses und auch durch mündliche Information eine Zahl von 13 Patienten mit primär malignen Knochentumoren ermittelt. Dies ergibt eine Gesamtzahl von 78 Patienten, die in der Zeit vom 1.1.1947 - 31.8.1976 unter der Annahme eines primär malignen Knochentumors oder dessen Folgen, wie Rezidive oder Metastasen, stationär aufgenommen und behandelt wurden.

Bei der Suche nach den Akten der Krankengeschichten

mußte festgestellt werden, daß in 9 Fällen die Unterlagen nicht auffindbar waren.
Soweit die Patienten nicht in der Klinik ad exitum kamen oder der weitere Verlauf des Leidens nach der Entlassung aus der Klinik nicht aus den Akten ersichtlich war, wurde der Versuch einer weiteren Klärung unternommen.
Für die Fälle aus den Jahren 1947 - 1958 wurden die Angaben von GEERLING E.M. (1960) übernommen, die 1960 in ihrer Inauguraldissertation einen Überblick über 20 Fälle von Knochensarkomen im Kindesalter, die in den Jahren 1947-1958 in der Kinderklinik der Universität München behandelt wurden, gab. Es betrifft dies die Fallnummern 4, 8, 9, 10, 11, 13. In allen anderen Fällen wurden die Eltern der Kinder mit der Bitte um Mithilfe angeschrieben. Nur in einigen Fällen konnte von den Eltern keine Auskunft erhalten werden. In diesen Fällen wurden die einweisenden Ärzte um weiterführende Informationen gebeten.
Dieses Verfahren war in nahezu allen Fällen erfolgreich. Nur in einem Fall konnte das weitere Schicksal eines Patienten nicht geklärt werden (die Eltern wanderten kurz nach Diagnosestellung und Therapiebeginn in die USA aus).
Es ergab sich somit ein Krankengut von 68 Patienten, deren Daten über Anamnese, Diagnostik, Therapie und

Verlauf der Krankheit zur Verfügung standen.
In den Fällen, in denen die histologische Begutachtung der Knochenveränderung vom Pathologischen Institut der Universität München angefertigt worden war, führte Prof. P.Meister eine Nachuntersuchung der Präparate durch. Dies konnte in 40 Fällen der Jahrgänge 1954-1976 geschehen. In 28 Fällen wurde anhand der Befundbeschreibungen von anderen pathologischen Instituten, der anamnestischen, klinischen und Verlaufsdaten der Versuch einer nachträglichen Überprüfung unternommen. Bei dieser Nachuntersuchung wurden aufgrund des histologischen Bildes 2, und aufgrund der klinischen Daten 4 Fälle als nicht sicher primär vom Knochengewebe ausgehend, ausgeschlossen. In 3 Fällen wurde während des ganzen Verlaufs nie eine histologische Sicherung der Diagnose durchgeführt und 2 Fälle konnten bis heute nicht bezüglich ihrer Dignität eingeordnet werden. Diese 5 Fälle wurden ebenfalls nicht in die Gesamtaufstellung miteinbezogen, werden jedoch bei der epikritischen Betrachtung aller Fälle unter der Bezeichnung S 1-5 einzeln beschrieben.
Es verblieb ein Patientengut von 57 Fällen, deren Daten nach Gesichtspunkten, die in den einzelnen Abschnitten noch gesondert zu besprechen sein werden, ausgewertet wurden.

Zur Ergänzung der Angaben wurden in 4 Fällen auch Informationen aus der Orthopädischen Klinik der Universität München zugezogen.

Aufstellung 1 gibt einen Überblick über das Zustandekommen des endgültigen Patientenkollektivs.

Aufstellung 1

| | |
|---|---|
| Aus den Hauptbüchern und anderen Quellen erstellte Zahl von Patienten | 78 |
| davon nicht auffindbar | 9 |
| davon nicht weiter verfolgbar | 1 |
| Diagnose geändert | 6 |
| keine histologische Sicherung der Diagnose | 3 |
| keine endgültige Klarheit bezüglich der Dignität des Tumors | 2 |
| Zahl der in der Aufstellung verwendeten Fälle | 57 |

Abbildung 1 zeigt das Vorkommen der primär malignen Knochentumoren in den einzelnen Jahrgängen und die Verteilung auf die beiden Abteilungen des Hauses. Zugrundegelegt wurde jeweils das Jahr, in dem der Patient erstmals im Hause vorgestellt wurde.

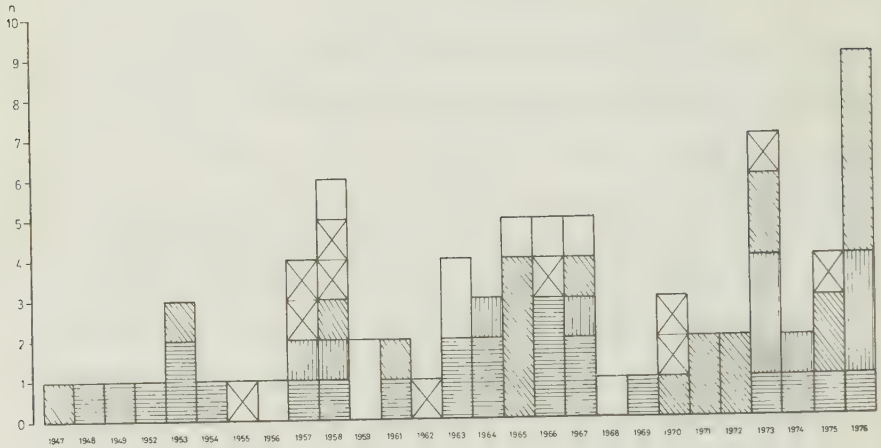


Abb.1: Zahl der Fälle von primär malignen Knochentumoren in den einzelnen Jahrgängen sowie die Verteilung auf die beiden Abteilungen des Hauses (in den Jahren 1950/51 und 1960 kamen keine Fälle von primär malignen Knochentumoren neu zur Aufnahme)

Chirurgisch und Intern

nur Chirurgisch

nur Intern

Diagnose nicht histologisch gesichert/Diagnose geändert

Unterlagen nicht auffindbar/ Fall nicht weiter verfolgbar

2. Einzeldarstellung der Fälle

Bei der epikritischen Betrachtung aller 57 ausgewerteten Fälle wurde bei der Reihenfolge der Numerierung das Datum der erstmaligen Aufnahme in der Kinderklinik berücksichtigt.

Unter S 1 - 5 kamen die Fälle zur Darstellung, die keine histologische Absicherung erfahren haben oder deren Dignität in Zweifel steht.

Aufstellung 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Daten: Geschlecht, Alter, Lokalisation, Histologie, Therapieform, Verlauf, Überlebenszeit.

| NUMMER | GEBURTSDATUM | KRANKENBLATT NUMMER | GESCHLECHT | ALTER BEI AUFNAHME IN DIE KLINIK** | LOKALISATION | KÖRPERSEITE | TOPIK IN DEN LANGEN RÖHRENKNOCHEN *** | SARKOMART **** | THERAPIE KOMBINATION | KRANKHEITS-VERLAUF ***** | VERSTORBEN (NACH 1.SYMPTOM) | AM LEBEN (NACH 1.SYMPTOM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 271135 | 386/47c 693/47i | W | 11 4/12 | FEMUR TIBIA CLAVICULA BECKEN | RE/LI RE/LI RE | | EWING | KEINE THERAPIE | META | 4/12 | - |
| 2 | 110237 | 425/48c | W | 11 1/12 | BWK HUMERUS FEMUR SCAPULA BECKEN | RE/LI RE/LI RE | | EWING | BESTRAHLUNG | META | 4/12 | - |
| 3 | 091140 | 1479/49c | M | 8 10/12 | OS ILIUM HÜFTGELENK | LI LI | | EWING | KEINE THERAPIE | META | 5/12 | - |
| 4 | 130942 | 316/54c | W | 10 0/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | AMPUTATION BESTRAHLUNG | META | 2 0/12 | - |
| 5 | 010643 | 450/53i 557/53c | W | 9 8/12 | LWK 4-5 SWK 1 OS SACRUM | | | EWING | KEINE THERAPIE | KACHEXIE | 9/12 | - |
| 6 | 110441 | 925/53c | W | 11 11/12 | FEMUR | RE | DIST | PAROSSAL | AMPUTATION | HEILUNG | - | 24 0/12 O.K. |
| 7 | 250952 | 1524/53c | W | 9/12 | TIBIA | RE | MED | EWING | EXCISION BESTRAHLUNG | META REZIDIV | 11/12 | - |
| 8 | 040248 | 1172/54c | M | 6 5/12 | HUMERUS | LI | DIST | EWING | BESTRAHLUNG | META | 6 0/12 | - |
| 9 | 050754 | 525/57i | W | 2 8/12 | TIBIA | RE | MED | EWING | KEINE THERAPIE | META | 11/12 | - |
| 10 | 180248 | 189/58c | M | 15 7/12 | OS ILIUM | RE | | EWING | BESTRAHLUNG | META | 1 4/12 | - |
| 11 | 060344 | 2782/58i 911/58c | M | 14 1/12 | FEMUR | RE | DIST | OSTEO | BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA AMPUTATION BESTRAHLUNG | META | 1 0/12 | - |
| 12 | 150846 | 118/59c | W | 12 1/12 | RADIUS | RE | DIST | OSTEO | AMPUTATION | REZIDIV META | 2 2/12 | - |
| 13 | 131143 | 1644/58i | W | 14 6/12 | BWK 10-12 | | | EWING | EXCISION BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | META REZIDIV | 2 6/12 | - |
| 14 | 031250 | 666/61c | W | 10 6/12 | RADIUS ULNA | LI LI | DIST DIST | OSTEO | BESTRAHLUNG | META | 7/12 | - |
| 15 | 150849 | 1091/61c 1607/61i | W | 11 8/12 | FEMUR | RE | DIST | OSTEO | BESTRAHLUNG AMPUTATION | META | 2 3/12 | - |
| 16 | 210353 | 1000/64c | M | 10 2/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | BESTRAHLUNG | REZIDIV META | 1 9/12 | - |
| 17 | 101058 | 766/63c | W | 4 4/12 | FEMUR | RE | DIST | OSTEO | BESTRAHLUNG | META | 6/12 | - |
| 18 | 230952 | 611/64c | M | 11 8/12 | OS ILIUM HÜFTGELENK | RE RE | | EWING | BESTRAHLUNG | META REZIDIV | 1 8/12 | - |
| 19 | 300954 | 1299/66c | M | 9 11/12 | FIBULA | LI | PROX | EWING | BESTRAHLUNG AMPUTATION | META | 3 [illegible]/12 | - |
| 20 | 220862 | 2258/64i | M | 2 1/12 | OS TEMPORALE | LI | | EWING | KEINE THERAPIE | META | 9/12 | - |
| 21 | 260759 | 2085/65i 1399/65c | W | 5 10/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | BESTRAHLUNG AMPUTATION | META | 9/12 | - |
| 22 | 280160 | 1697/67i 1644/67c | M | 5 7/12 | TIBIA | RE | MED | EWING | BESTRAHLUNG AMPUTATION CYTOSTATIKA | META | 10 9/12 | - |
| 23 | 250559 | 566/66c | M | 6 11/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | BESTRAHLUNG | REZIDIV META | 6/12 | - |
| 24 | 211055 | 742/66c | W | 10 7/12 | HUMERUS | LI | PROX | OSTEO | BESTRAHLUNG AMPUTATION | META | 9/12 | - |
| 25 | 260560 | 1739/66c | M | 6 7/12 | OS PUBIS OS ILIUM | RE | | EWING | BESTRAHLUNG | META REZIDIV | 1 0/12 | - |
| 26 | 051255 | 407/67i 1601/67c | W | 11 4/12 | FEMUR | RE | PROX | EWING | BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | META REZIDIV | 6 0/12 | - |

| NUMMER | GEBURTSDATUM | KRANKENBLATT NUMMER * | GESCHLECHT | ALTER BEI AUFNAHME IN DIE KLINIK ** | LOKALISATION | KÖRPERSEITE | TOPIK IN DEN LANGEN RÖHRENKNOCHEN *** | SARKOMART **** | THERAPIE KOMBINATION | KRANKHEITS-VERLAUF ***** | VERSTORBEN (NACH 1.SYMPTOM) | AM LEBEN (NACH 1.SYMPTOM) ***** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27 | 121058 | 2533/67c | M | 8 6/12 | HUMERUS | LI | MED | OSTEO | BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | META REZIDIV | 1 9/12 | - |
| 28 | 291155 | 1554/67i | M | 11 8/12 | TIBIA | LI | PROX | OSTEO | AMPUTATION BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | META REZIDIV | 7/12 | - |
| 29 | 050955 | 1732/65i 1811/67c | W | 9 10/12 | FEMUR | RE | MED | EWING | BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | META | 3 6/12 | - |
| 30 | 250756 | 1681/67i | W | 8 10/12 | MANDIBULA | LI | | EWING | BESTRAHLUNG | META | 2 0/12 | - |
| 31 | 150956 | 1829/67c | W | 11 3/12 | TIBIA | RE | PROX | OSTEO | BESTRAHLUNG | META REZIDIV | 1 3/12 | - |
| 32 | 120760 | 949/69c | M | 8 11/12 | FEMUR | LI | DIST | EWING | EXCISION BESTRAHLUNG | META | 11/12 | - |
| 33 | 030158 | 39/73i 2291/70c | W | 10 10/12 | HUMERUS | RE | PROX | EWING | BESTRAHLUNG AMPUTATION CYTOSTATIKA | META | 3 0/12 | - |
| 34 | 220558 | 2008/72c | M | 13 4/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | META | 1 5/12 | - |
| 35 | 210561 | 1091/72c 1497/73i | W | 10 5/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | BESTRAHLUNG AMPUTATION | REZIDIV META | 3 4/12 | - |
| 36 | 030567 | 2785/73i 1346/73c | M | 5 3/12 | SCAPULA | RE | | EWING | EXCISION CYTOSTATIKA BESTRAHLUNG RESEKTION | META REZIDIV | 1 6/12 | - |
| 37 | 290247 | 2079/73c | M | 8 7/12 | TIBIA | LI | PROX | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | HEILUNG | - | 4 0/12 O.K. |
| 38 | 180360 | 2148/74c 1975/76 | M | 13 2/12 | HUMERUS | LI | MED | PAROSSAL | RESEKTION EXCISION | REZIDIV | - | 4 6/12 O.K. |
| 39 | 100263 | 1139/73c | W | 10 2/12 | FEMUR | LI | PROX | EWING | BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | META | 9/12 | - |
| 40 | 240162 | 1390/73c 1975/76 | M | 11 6/12 | TIBIA | RE | PROX | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | META | - | 3 6/12 M.K. |
| 41 | 070168 | 1882/73c | W | 5 8/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | META | 7/12 | - |
| 42 | 230271 | 2446/73i | M | 2 7/12 | ORBITA | LI | | EWING | BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | META | 10/12 | - |
| 43 | 050567 | ******* | M | 6 6/12 | FEMUR | RE | PROX | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | META | 1 1/12 | - |
| 44 | 230568 | 2676/74c | W | 6 1/12 | HUMERUS SCAPULA CLAVICULA 2.-3.RIPPE | RE RE RE RE | PROX | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | META REZIDIV | 1 8/12 | - |
| 45 | 080661 | 1904/74i | M | 13 4/12 | TIBIA | RE | DIST | EWING | BESTRAHLUNG EXCISION CYTOSTATIKA | META | 2 1/12 | - |
| 46 | 081163 | 1975/76 | M | 11 6/12 | TIBIA | LI | DIST | EWING | EXCISION BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | META | - | 2 1/12 O.K. |
| 47 | 260360 | 1975 | M | 14 11/12 | FEMUR | RE | DIST | OSTEO | EXCISION AMPUTATION CYTOSTATIKA | REZIDIV META | 2 3/12 | - |
| 48 | 070667 | 1975/76 | M | 8 6/12 | 5. RIPPE | RE | | EWING | RESEKTION BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | IN BEHANDLG. | - | 1 2/12 O.K. |
| 49 | 230861 | 1976 | M | 14 6/12 | FIBULA | RE | PROX | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | META (?) IN BEHANDLG. | - | 10/12 K.(?) |
| 50 | 270661 | 1976 | M | 14 8/12 | TIBIA | LI | PROX | OSTEO | EXCISION BESTRAHLUNG AMPUTATION CYTOSTATIKA | REZIDIV META | 1 5/12 | - |
| 51 | 040263 | 1976 | W | 13 0/12 | TIBIA | LI | PROX | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | IN BEHANDLG. | - | 9/12 O.K. |
| 52 | 120665 | 1976 | M | 10 6/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | META | 3 0/12 | - |

| NUMMER | GEBURTSDATUM | KRANKENBLATT NUMMER* | GESCHLECHT | ALTER BEI AUFNAHME IN DIE KLINIK** | LOKALISATION | KÖRPERSEITE | TOPIK IN DEN LANGEN RÖHRENKNOCHEN*** | SARKOMART **** | THERAPIE KOMBINATION | KRANKHEITS-VERLAUF ***** | VERSTORBEN (NACH 1.SYMPTOM) | AM LEBEN (NACH 1.SYMPTOM) ****** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 170662 | 1976 | W | 13 10/12 | OS ILIUM | RE | | CHONDRO | BESTRAHLUNG | - | - | 11/12 M.K. |
| 54 | 251265 | 1976 | W | 10 6/12 | TIBIA | LI | PROX | OSTEO | BESTRAHLUNG AMPUTATION CYTOSTATIKA | IN BEHANDLG. | - | 7/12 O.K. |
| 55 | 071262 | 1976 | M | 13 8/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO | AMPUTATION CYTOSTATIKA | IN BEHANDLG. | - | 1 2/12 |
| 56 | 170557 | 1976 | M | 19 3/12 | HUMERUS SCAPULA CLAVICULA | RE RE RE | PROX | OSTEO | AMPUTATION | IN BEHANDLG. | - | 4/12 O.K. |
| 57 | 071263 | 1976 | W | 12 8/12 | OS PUBIS | LI | | EWING | BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | IN BEHANDLG. | - | 4/12 M.K. |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| S1 | 060144 | 416/55c | W | 11 2/12 | FEMUR | LI | DIST | OSTEO ? | BESTRAHLUNG | REZIDIV META | 7/12 | - |
| S2 | 030449 | 1607/57c | M | 8 6/12 | HUMERUS | LI | PROX | SARKOM? | BESTRAHLUNG | - | - | 19 0/12 O.K. |
| S3 | 110359 | 1405/62c | W | 9 6/12 | FEMUR | LI | DIST | EWING ? | BESTRAHLUNG | - | - | 14 0/12 O.K. |
| S4 | 091068 | 2779/74c 1975/76 | W | 4 3/12 | TIBIA | RE | DIST | MALIGNE ANEURYS-MATISCHE KNOCHEN-CYSTE ? | EXCISION AMPUTATION CYTOSTATIKA | - | - | 4 0/12 O.K. |
| S5 | 260163 | 1975/76 | M | 12 1/12 | FEMUR | RE | PROX MED | EWING ? CHONDRO-MYXOID-FIBROM? | EXCISION BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | - | - | 1 6/12 O.K. |

Aufstellung 2: Übersicht über die wichtigsten Daten:

Fallnummer
Geburtsdatum
Krankenblattnummer
Geschlecht
Alter bei Aufnahme in die Klinik
Lokalistion des Tumors
Körperseite
Topik in den langen Röhrenknochen
Sarkomart
Therapiekombination
Krankheitsverlauf
Überlebenszeit

Erläuterung

* Krankenblattnummer: Es wurde die Krankenblattnummer der ersten Aufnahme in die Klinik angegeben

c = chirurgische Abteilung

i = internistische Abteilung

** Alter bei Aufnahme in die Klinik: Es wurde das Alter bei erstmaliger Vorstellung in der Klinik angegeben.

*** Topik in den langen Röhrenknochen:

DIST = Distal

MED = Medial

PROX = Proximal

**** Sarkomart:

EWING = Ewingsarkom

OSTEO = Osteosarkom

PAROSSAL= Parossales Sarkom

CHONDRO = Chondrosarkom

***** Krankheitsverlauf:

META = Metastasen

IN BEHANDLG. = Patient derzeit noch in Behandlung

****** Am Leben (nach 1.Symptom):

M.K. = mit Zeichen der Krankheit

O.K. = ohne Zeichen der Krankheit

Bei den Krankenblattnummern wurde, entsprechend der archivarischen Aufbewahrung, für die chirurgische Abteilung in den Jahren 1947 - 1974 die jeweils letzte Krankenblattnummer angegeben. Für die internistische Abteilung wurden für die Jahre 1947 - 1974 zusätzlich zu den letzten Hauptbuchnummern die jeweiligen Geburtsdaten aufgeführt, während für die Patienten, die erstmals nach dem 1.1.1975 stationär aufgenommen wurden, allein das Geburtsdatum zur archivarischen Zuordnung vermerkt wurde.
In einem Fall (Nr. 43) wurde der Patient nach der Entlassung aus der Orthopädischen Klinik Harlaching in der onkologischen Ambulanz der Kinderklinik weiterbetreut. Es kam jedoch nie zur stationären Aufnahme im Haus, deshalb auch keine Angabe einer Krankenblattnummer.

Fall 1

G. Hedwig 27.11.1935

386/47 c

693/47 i

Das 11-jährige Mädchen wurde wegen des Verdachts auf Gelenkrheumatismus, Osteomyelitis und Pneumonie eingewiesen. 4 Monate zuvor hatte sich der Gesundheitszustand des Kindes verschlechtert. Es klagte über Schmerzen in beiden Beinen, wurde appetitlos, verlor an Gewicht. Später traten dann Schwellungen an Gelenken auf, das Kind bekam hohes Fieber.
Bei der Aufnahme war die Patientin in erheblich reduziertem AZ, die Beweglichkeit war in allen Gelenken der Beine schmerzhaft eingeschränkt. Es fand sich eine Leukozytose von 15400, die BKS war mit 65 stark erhöht. Röntgenologisch stellten sich multiple Destruktionen in beiden Femora, in der rechten Tibia, der rechten Clavicula sowie Verschattungen in der Lunge dar. Die Probeexcision ergab ein Rundzellensarkom, im Sinne eines Ewing-Sarkoms. In Anbetracht des multiplen Auftretens der Läsionen wurde auf jegliche Therapie verzichtet. Man beschränkte sich auf schmerzstillende Maßnahmen. Das Mädchen verstarb an allgemeiner Tumorkachexie 4 Monate nach dem ersten Symptom.

Fall 2

H. Martha 11.2.1937

425/48 c

Das 11-jährige Mädchen klagte seit etwa 3 Monaten über Gelenkschmerzen und Nackensteife. Es trat hohes Fieber auf, die BKS betrug 103. Auf Antipyretika vorübergehende Besserung. Später erneute Fieberschübe. Da in der Blutkultur Staph. hämolyticus aureus gefunden wurde und die Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule den Verdacht auf einen osteomyelitischen Prozeß im 12.BWK nahelegten, Operation wegen eines paravertebralen Abszeßes, der sich jedoch nicht bestätigen ließ. Später traten dann deutliche Querschnittssymptome, Miktionsbeschwerden und schlaffe Paresen beider Beine auf. In diesem Zustand Verlegung in die Kinderklinik. Bei der Aufnahme fanden wir ein schwerkrankes, kachektisches Kind. Es bestand eine hochgradige Tumoranämie. Die Röntgenbilder zeigten multiple Destruktionen in allen Brustwirbelkörpern. Beide Humeri und Femora, die rechte Scapula sowie Os pubis und Os ischii zeigten ebenfalls verdächtige osteolytische Herde. In der Lunge fanden sich Zeichen einer Metastasierung. Die Probeexcision aus einem Lymphknoten ergab eine Metastase eines Ewing-Sarkoms. Es wurde eine dreimalige Ganzkörperbestrahlung durchgeführt. Der Zustand des Kindes verschlechterte sich jedoch kontinuierlich. Es kam 4 Monate

nach Beginn seines Leidens infolge allgemeiner Tumorkachexie ad exitum.

Fall 3

Sp. Wolfgang 9.11.1940

1479/49 c

Der 8-jährige Junge, der wegen einer Hilusdrüsentuberkulose unter Aufsicht der Lungenfürsorge stand, wurde mit dem Verdacht auf einen Spritzenabszeß in der rechten Glutäalgegend aufgenommen. Einige Wochen zuvor waren Schmerzen im linken Oberschenkel aufgetreten, später schwoll der schmerzhafte Bezirk an. Es bestanden subfebrile Temperaturen.

Bei der Aufnahme war der Bub in reduziertem AZ, die BKS war mit 109 extrem erhöht. Die Röntgenaufnahmen zeigten keinen krankhaften Befund. Es wurde eine Probeexcision vorgenommen. Die histologische Untersuchung erbrachte ein Rundzellensarkom (im Sinne eines Ewing-Sarkoms). Der Versuch einer Radikaloperation scheiterte, da der Tumor bereits zu weit in die Weichteilumgebung des Os ilium eingewachsen war. Der Zustand des Buben verschlechterte sich. Eine zunehmende Protrusio bulbi ließ eine Metastasierung ins Gehirn vermuten. Man verlegte den kleinen Patienten in die Nähe seines Heimatortes, wo er kurz danach, etwa 5 Monate nach Beginn der Krankheit verstarb.

Fall 4

P. Juliane 13.9.1942

1630/52 c

381/53 c

1266/53 c

316/54 c

In der Familienanamnese fällt eine Lues III der Mutter auf, die 1 Jahr vor der Geburt des Kindes zur Gaumenperforation geführt hatte. Das Kind entwickelte sich bis zu seinem 10.Lebensjahr normal. Ein Sturz vom Fahrrad zwang zu einer Woche Bettruhe. Es war eine schmerzhafte Schwellung am linken Knie aufgetreten. Nach 2-monatiger Beschwerdefreiheit wieder schmerzhafte Schwellung an gleicher Stelle. Der Hausarzt äußerte den Verdacht auf Lues oder Tbc und wies in die Kinderklinik ein. Das Mädchen fand sich bei der Aufnahme in gutem AZ und EZ. Außer dem Lokalbefund keine Auffälligkeiten. Es wurde eine Osteomyelitis vermutet. Da die Geschwulst jedoch rasch an Größe zunahm und auch röntgenologisch der Verdacht auf ein malignes Geschehen nahelag, wurde eine Probeexcision durchgeführt. Diagnose: Osteoidsarkom.

Die Lungenaufnahmen zeigten keinen Anhalt für Metastasierung und so entschloß man sich zur hohen Absetzung des linken Femur. Postoperativ wurde die linke Inguinal- und Iliakalgegend mit 2850 R bestrahlt.

Die Wunde verheilte primär und das Mädchen konnte in befriedigendem Zustand entlassen werden. Bei Kontrollen, die anläßlich der Prothesenanpassung 4 Monate nach der Entlassung durchgeführt wurden, ergaben keinen Anhalt für Metastasen. 4 Monate später fand man aber bereits verdächtige Rundschatten in der Lunge, die sich weitere 5 Monate danach bereits als dichte Verschattungen im Lungenparenchym darstellten. Die Lunge wurde mit einer Herddosis von 5000-6000 R bestrahlt, was jedoch zu keiner Befundänderung führte. Eine zweite geplante Bestrahlungsserie kam nicht mehr zustande. Das Kind verstarb 2 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome.

Fall 5

R. Inge 1.6.1943

450/53 i

557/53 c

In der Anamnese des Mädchens fallen 2 Traumen, 2 bzw. 6 Monate vor dem Beginn der Beschwerden auf. Mit 9 1/2 Jahren begann das Kind über ischalgiforme Beschwerden zu klagen. Die Schmerzen traten vor allem in den Fußsohlen beider Beine auf und verstärkten sich sehr rasch. Nach 2 Monaten, bei der Aufnahme in die Kinderklinik war das Mädchen bereits in erheblich reduziertem AZ. Es bestanden subfebrile Temperaturen, Sensibilitätsstörungen an den Beinen sowie Blasen- und Mastdarmstö-

rungen. Weiteres Querschnittssymptom war die beginnende Parese beider Beine. Die BKS war mit 42 stark erhöht, außerdem bestand eine Leukozytose von 15700. Da sich röntgenologisch keinerlei Destruktionen im Wirbelsäulenbereich feststellen ließen, wurde eine Myelographie durchgeführt, die einen raumfordernden Prozeß in Höhe von L 5 zeigte. Eine daraufhin durchgeführte Laminektomie zeigte keinen krankhaften Befund. 4 Monate später konnten die ersten Destruktionen im Gebiet von L4, L5, S1 im Röntgenbild nachgewiesen werden. Gleichzeitig entstand eine flache Schwellung in diesem Areal. Die Probeexcision ergab ein Rundzellensarkom, im Sinne eines Ewing-Sarkoms. Eine Bestrahlung kam wegen der starken Dekubitusbildung nicht mehr in Frage. Der AZ des Kindes verschlechterte sich schnell. Es kam 9 Monate nach dem Beginn der Erkrankung im Koma ad exitum.

Fall 6

H. Gerda 11.4.1941

512/53 c

925/53 c

Mit 11 Jahren klagte das Mädchen plötzlich über Schmerzen im rechten Oberschenkel. 5 Monate später fiel den Eltern an gleicher Stelle, etwa handbreit über dem rechten Knie eine derbe Geschwulst auf.

Bei der Aufnahme in die Kinderklinik war das Mädchen in mäßigem AZ, es hatte an Gewicht verloren, war jedoch

fieberfrei. Die Röntgenaufnahmen zeigten einen Periosttumor am rechten distalen Femur, der zur Spiculabildung geführt hatte. Lunge o.B. Die Probeexcision ergab ein chondro-osteoplastisches Sarkom (bei der Nachuntersuchung 1976 wurde der Tumor, hauptsächlich aufgrund des Röntgenbildes und des klinischen Verlaufs in die Gruppe der parossalen Osteosarkome eingegliedert).
Der Femur wurde zunächst in einer ersten Operation im oberen Drittel abgesetzt, mußte jedoch, später in einer zweiten Sitzung im Hüftgelenk exartikuliert werden, nachdem eine histologische Untersuchung der Durchtrennungsstelle noch Reste des Sarkomgewebes nachgewiesen hatte. Die Wunde heilte primär und das Kind konnte in gutem Zustand nach Hause entlassen werden. Sorgfältige ambulante Nachuntersuchungen in den folgenden Jahren zeigten keinen Verdacht auf Metastasen oder Rezidiv. Die junge Frau lebt heute, 24 Jahre später, ohne jegliche Krankheitszeichen.

Fall 7

S. Gertraud 25.9.1952

992/53 c

1524/53 c

Die Eltern hatten erstmals im Alter von 4 Monaten einen zunächst kirschkerngroßen Tumor am rechten Unterschenkel bemerkt, der rasch größer wurde. 6 Wochen vor der Aufnahme in der Kinderklinik wurde der Knoten, der inzwischen

Mandarinengröße erreicht hatte, excidiert.
Die Histologie ergab ein undifferenziertes mesenchymales Sarkom, entsprechend einem Ewing-Sarkom. In den folgenden Wochen wuchs die Geschwulst rasch nach. Deshalb Aufnahme in die Kinderklinik. Außer dem Lokalbefund, einer etwa apfelgroßen Schwellung an der rechten Wade und einer auf 29 erhöhten Senkung, keine Auffälligkeiten. Da die Eltern eine Amputation ablehnten, wurde mit der Bestrahlung begonnen, welche objektiv eine Tumorregression bewirkte. Die kleine Patientin wurde in befriedigendem AZ entlassen. 2 Monate später mußte sie jedoch erneut aufgenommen werden. Der Zustand hatte sich verschlechtert. Die Schwellung am Bein hatte erneut an Umfang zugenommen. Das Kind war unruhig und appetitlos. Unter einer zweiten Bestrahlungsserie besserte sich der Zustand vorübergehend. Im weiteren Verlauf traten jedoch Metastasen in der Lunge und am hinteren Rippenbogen auf. Da keine Heilungsaussicht mehr bestand, wurde das Mädchen in häusliche Pflege entlassen, wo es 11 Monate nach Beginn seines Leidens verstarb.

Fall 8

E. Friedrich 4.2.1948

1172/54 c

Bei dem Jungen traten mit 4 Jahren zum ersten Mal Schmerzen im linken Oberarm auf, die vom Hausarzt zunächst als Rheuma angesehen und behandelt wurden. Mit 6 Jahren

erfolgte, nach einer Röntgenkontrolle die Aufnahme in die Kinderklinik.
AZ und EZ des Buben waren gut. Die BKS war auf 45 erhöht. Es bestand eine harte Schwellung im distalen Humerusdrittel. Röntgenologisch wurde eine zwiebelschalenartige Periostauftreibung im distalen und mittleren Drittel des linken Humerus gefunden. Bei der Probeexcision entleerte sich aus dem verdickten, glasig-sulzigen Periost Eiter. Die bakteriologische Untersuchung ergab Staphylococcus aureus. Die histologische Untersuchung zeigte ein Osteosarkom, dessen Natur für "mehr lokal bösartig, denn metastasenbildend" angesehen wurde (1976, bei der Nachuntersuchung der Präparate zeigte das mikroskopische Bild mehr Veränderungen im Sinne eines Ewing-Sarkoms. Die Diagnose wurde deshalb dahingehend revidiert).
Es wurde eine Strahlenbehandlung eingeleitet, während der Tumor jedoch an Größe zunahm.
Das Kind wurde nach Hause entlassen, wo es, nach langem Leiden im Alter von 10 Jahren, 6 Jahre nach Beginn der Krankheit verstarb.

Fall 9

A. Monika 5.7.1954

525/57 i

Mit 2 1/2 Jahren traten bei dem Mädchen erstmals Schmerzen im rechten Fuß auf, die sich auch durch orthopädische Schuheinlagen nicht beeinflußen ließen. Das Kind verlor

an Gewicht und nach einigen Wochen stellte die Mutter eine Schwellung über der rechten Wade fest. Der Hausarzt wies in eine orthopädische Klinik ein, wo durch Probeexcision die Diagnose eines myelogenen Tumors, eines Ewing-Sarkoms gesichert wurde. Zur Bestrahlung wurde das Mädchen in die Kinderklinik überwiesen.
Bei der Aufnahme war das Kind in gutem AZ. Die BKS war mit 14 nur mäßig erhöht. Es zeigten sich jedoch bereits multiple Lymphknotenschwellungen. Durch Schichtaufnahmen der Lunge konnten einwandfrei Metastasen nachgewiesen werden.
Da eine Bestrahlung des Primärherdes sinnlos erschien, wurde das Mädchen in häusliche Pflege entlassen, wo es 11 Monate nach Auftreten der ersten Symptome verstarb.

Fall 10

Sch. Jürgen 18.2.1948

1638/57 c

189/58 c

Mit 15 Jahren klagte der Junge erstmals über Schmerzen im rechten Beckenbereich. Auf lokale Einreibungen keine Besserung der Beschwerden. Der Bub verlor an Gewicht. Gelegentlich trat Fieber auf. Nach 9-monatiger Anamnese kam er in bereits reduziertem AZ zur Aufnahme in die Kinderklinik.
Auf Grund eines Tomogramms der Beckenknochen wurde die Diagnose einer spezifischen Knochenentzündung, wahr-

scheinlich einer Tuberkulose, gestellt. Das Kind wurde in eine Tbc-Heilstätte verlegt. Dort verschlechterte sich sein Zustand laufend. Es trat eine Schwellung im Beckenbereich auf. Man führte eine Probeexcision durch. Die Histologie zeigte ein Rundzellensarkom, im Sinne eines Ewing-Sarkoms. Daraufhin Zurückverlegung in die Kinderklinik. Im Thoraxröntgenbild waren nun Verschattungen in der Lunge nachzuweisen. Man begann eine Strahlenbehandlung des Primärtumors und der Metastasen, die jedoch das rasch fortschreitende Tumorwachstum nicht mehr aufhalten konnte. Der Bub wurde in häusliche Pflege entlassen, wo er 16 Monate nach Beginn der Erkrankung verstarb.

Fall 11

B. Leopold 6.3.1944

911/58 c

1038/58 i

2782/58 i

Der Junge, der sich bis zu seinem 14.Lebensjahr normal entwickelt hatte, klagte plötzlich nach einem Fußballspiel über Schmerzen im rechten Oberschenkel, die im Laufe der folgenden Wochen an Intensität zunahmen. Der Hausarzt vermutete zunächst rheumatische Beschwerden. Nachdem lokale Maßnahmen aber keine Linderung der Beschwerden brachten, wies er in ein Kreiskrankenhaus ein, wo auf Grund von Röntgenaufnahmen und Probeexcision die

Diagnose Osteosarkom gesichert wurde (Bestätigung 1976, bei der Nachuntersuchung der Präparate). Daraufhin Verlegung in die Kinderklinik zur Weiterbehandlung. Bei der Aufnahme war der Bub bereits in reduziertem AZ und EZ. Am distalen Teil des rechten Femur imponierte ein faustgroßer Tumor, der schon zur Versteifung des Kniegelenks und zu schwerer Gehbehinderung geführt hatte. Metastasen waren, sowohl in Lymphknoten als auch in der Lunge nicht nachzuweisen. Man beschloß ein Vorgehen nach der Methode die CADE beschrieben hatte. Präoperativ wurden bei der Bestrahlung insgesamt 4800 R auf 4 Oberschenkel- und 1 Leistenfeld verabreicht. Zusätzlich wurde eine cytostatische Therapie mit N2-Lost durchgeführt. Da nach einem Zeitraum von 6 Wochen nach der Bestrahlung noch keinerlei Metastasen nachzuweisen waren, wurde die Exartikulation des Femur im rechten Hüftgelenk durchgeführt. Histologisch bestätigte sich ein stark pleomophes Osteosarkom. Die postoperative Heilung war gut. Während der Nachbestrahlung verschlechterte sich der AZ des Kindes jedoch erheblich. Der Bub verweigerte die Nahrungsaufnahme, wurde zunehmend kachektisch und wurde schließlich, ohne daß Anhaltspunkte für Metastasen oder Rezidive nachweisbar gewesen wären, nach Hause entlassen, wo er 1 Jahr nach Auftreten der ersten Symptome verstarb.

Fall 12

Z. Christa 15.8.1946

1421/58 c

118/59 c

Mit 12 Jahren bemerkt das Mädchen eine Schwellung am rechten Handgelenk, die einige Wochen später druck- und bewegungsschmerzhaft wurde. Auf Grund einer Röntgenaufnahme, die eine cystische Auftreibung der rechten distalen Radiusmetaphyse zeigte, wurde vom Hausarzt der Verdacht auf ein Osteoklastom (brauner Tumor) oder eine juvenile Knochencyste ausgesprochen und das Kind zur histologischen Klärung der Diagnose in die Kinderklinik verlegt. Der AZ des Kindes war bei der Aufnahme gut. Die BKS betrug 13. Außer dem Lokalbefund keine Auffälligkeiten. Der Herd im Radius wurde reseziert und der Defekt mit Material aus der Fibula aufgefüllt. Die histologische Untersuchung der Operationspräparate erbrachte dann jedoch die Diagnose eines osteolytischen Osteosarkoms (diese Diagnose konnte 1976, bei der Nachuntersuchung bestätigt werden). Da die Thoraxaufnahmen keinen Anhalt für Metastasierung zeigten, wurde in einer zweiten Sitzung der rechte Arm handbreit über dem Ellenbogengelenk amputiert. Gleichzeitig erfolgte die Ausräumung der Achsellymphknoten. Der postoperative Verlauf war gut. Kontrollen, die 4 bzw. 8 Monate nach der Amputation anläßlich der Prothesenanpassung durchgeführt wurden, zeig-

ten keinen Anhalt für Metastasen. Allerdings traten bereits 4 Monate nach der Amputation röntgenologisch Aufhellungen im Stumpfbereich auf, die auf ein Lokalrezidiv hindeuteten. Im weiteren Verlauf kam es dann zu einer Tumorabsiedlung in die Lunge, der das Mädchen schließlich, etwas mehr als 2 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome, erlag.

Fall 13

D. Gertraud 13.11.1943

1644/58 i

Etwa 2 Jahre vor der stationären Aufnahme in der Kinderklinik, klagte das Mädchen über zunehmende Rückenschmerzen im Anschluß an einen Unfall. 1 Jahr später wurde ein Tumor am Dornfortsatz von Th 11 entdeckt und operativ entfernt. Histologie: Neurogener Tumor fraglicher Malignität. Das Kind wurde für kurze Zeit nach der Operation beschwerdefrei. 4 Monate später traten Zeichen einer Querschnittslähnung auf. Die zweite Operation entfernte auch intraspinal alles makroskopisch sichtbare Tumorgewebe. Histologie diesmal: Zelliges Meningeom kombiniert mit einem Neurofibrom. Erneute kurzdauernde Beschwerdefreiheit. 4 Monate später jedoch abermals eine totale Querschnittslähmung. Die Probeexcision ergab diesmal ein Osteoidsarkom (die 1976 durchgeführte Nachuntersuchung zeigte mehr Veränderungen im Sinne eines Ewing-Sarkoms, deshalb Eingliederung in diese Gruppe).

Zur Bestrahlung wurde das Kind in die Kinderklinik überwiesen.
Bei der Aufnahme war das kachektische Mädchen in sehr reduziertem AZ, mit schlaffer Parese beider Beine und der Bauchmuskulatur, Sensibilitätsausfälle an beiden Beinen und hohem Fieber. Intrapulmonal konnte eine Metastase im linken Unterfeld nicht sicher ausgeschlossen werden. Man begann mit der Bestrahlung. Schon nach wenigen Tagen war eine deutliche Besserung festzustellen. Zusätzlich wurde N2-Lost gegeben. Nach Ende der Behandlung verschlechterte sich der AZ jedoch wieder. In Anbetracht der infausten Prognose wurde das Kind in häusliche Pflege entlassen, wo es 2 1/2 Jahre nach Beginn der Beschwerden ad exitum kam.

Fall 14

Sch. Irmgard 3.12.1950

666/61 c

Bei dem 10-jährigen Mädchen bestand seit 5 Monaten eine Schwellung am linken Unterarm, die zunächst durch lokale Maßnahmen zurückging, dann aber nach einigen Wochen erneut in Erscheinung trat. Eine erste Probeexcision in einem Kreiskrankenhaus ergab einen "tiefen Abszeß". Eine zweite Gewebeprobe verifizierte die Diagnose "polymorphzelliges Osteosarkom". Betroffen waren distaler Radius und Ulna des linken Unterarms. Das Kind wurde zur Bestrahlung in die Kinderklinik verlegt.

Das Mädchen war bei der Aufnahme in reduziertem AZ. Am linken Unterarm bestand eine blaurote Schwellung. Da es bereits zur Metastasenabsiedelung in die Brustwirbelsäule gekommen war, trat zu Beginn der Behandlung eine akute Verschlechterung des AZ mit schlaffer Parese beider Beine, Hyposensibilität an Rumpf und Beinen, Harnsperre, Schwierigkeiten bei der Defäkation und akuten Schmerzen im Oberbauch ein. Die Bestrahlung mußte deshalb abgebrochen werden. Das Kind wurde in einer Gipsliegeschale nach Hause entlassen. Ein zweiter Bestrahlungstermin war vereinbart. Das Kind erlag jedoch 7 Monate nach Auftreten der ersten Symptome seinem Leiden.

Fall 15

R. Rosemarie 15.8.1949

1019/61 c

1023/61 i

1607/61 i

Das 11-jährige Mädchen verspürte erstmals nach einem Sturz beim Schlittschuhlaufen Schmerzen im rechten Oberschenkel, die sich in der Folgezeit verstärkten. Etwa 2 Monate später stürzte das Kind, das inzwischen hinkte, im Haus. Dabei kam es zu einer Spontanfraktur, die den Anlaß für die Einweisung in ein Krankenhaus bildete. Dort wurde röntgenologisch die Verdachtsdiagnose "Sarkom" gestellt. Bei der operativen Versorgung

der Fraktur wurde eine Probeexcision entnommen, deren histologische Untersuchung ein Ewing-Sarkom ergab. Daraufhin Einweisung in die Kinderklinik zur Strahlenbehandlung.

Bei der Aufnahme machte das Mädchen einen kranken Eindruck. Der rechte Oberschenkel war stark aufgetrieben. Der Tumor war stark druck- und bewegungsschmerzhaft. Röntgenologisch zeigten sich deutliche Aufhellungen im distalen Femur, die umgebenden Weichteile waren bereits infiltriert. Auf den Thoraxaufnahmen konnte eine Metastasierung nicht sicher ausgeschlossen werden. Die BKS war mit 66 stark beschleunigt. Es bestand eine Leukozytose, ferner subfebrile Temperaturen. Die Elektrophorese zeigte eine Albuminverminderung und eine leichte $\alpha_2$-Globulinvermehrung. Es wurde mit der Bestrahlung begonnen. Das Mädchen tolerierte die Behandlung gut. Die Senkung ging auf 36 zurück und so konnten fast 10000 R auf ein Oberschenkel- und Leistenfeld appliziert werden. Entlassung in gebessertem Zustand. Nach 4 Wochen erfolgte eine erneute Aufnahme. Da sich der Verdacht auf eine Lungenmetastasierung verstärkt hatte, entschloß man sich zur Exartikulation des rechten Beines im Hüftgelenk. Die Untersuchung des Amputationspräparates ergab den Verdacht auf ein osteoplastisches Osteosarkom (auch bei der Nachuntersuchung der Präparate 1976 zeigten sich die Veränderungen mehr im Sinne eines osteogenen Sarkoms denn

als Ewing-Sarkom. Deshalb erfolgte die Einreihung in diese Tumorart). Die genaue Beurteilung des Gewebes war jedoch beide Male durch die massive Vorbestrahlung erschwert. Der postoperative Verlauf war gut und das Mädchen konnte in befriedigendem Zustand entlassen werden. Ambulante Kontrollen zeigten etwa 1 Jahr lang keine Änderung der Befunde.
Dann manifestierte sich jedoch eine Metastasierung in den rechten Humerus und der rechten Lunge. Eine erneute Bestrahlung wurde abgelehnt.
Das Mädchen erlag etwa 2 1/4 Jahre nach dem ersten Symptom seinem Leiden.

Fall 16

G. Erich 21.3.1953

758/63 c

1000/64 c

Der 9-jährige Junge fühlte sich seit etwa 6 Monaten nicht mehr gesund. Es machte sich eine deutliche Gewichtsabnahme bemerkbar. Nach einem Sturz spürte er "ein Kitzeln und Jucken" im Bein. Die Beschwerden verstärkten sich, so daß der Bub zu hinken begann. Als auf lokale Maßnahmen keine Besserung sondern eher eine Verschlechterung mit Schwellung des linken Knies eintrat, erfolgte die Überweisung in die Kinderklinik. Bei der Aufnahme war der Junge in mäßigem AZ und EZ. Die BKS betrug 18. Röntgeno-

logisch fanden sich Aufhellungen im Bereich des linken distalen Femur. Den Verdacht auf ein malignes Geschehen bestätigte die Arteriographie. Die Thoraxaufnahmen waren röntgenologisch o.B. Da eine Amputation von den Eltern abgelehnt wurde, begann man eine Bestrahlungsbehandlung. Es wurden 5950 r appliziert. Der Junge vertrug die Behandlung gut und konnte in befriedigendem AZ entlassen werden. 2 Monate nach der Bestrahlung trat eine Spontanfraktur im bestrahlten Areal auf, die nach Ruhigstellung in Gips gute Heilungstendenz zeigte. Kontrollen nach 3 und 5 Monaten bestätigten einen zufriedenstellenden Verlauf. 6 Monate nach der Bestrahlung trat jedoch erneut ein massives Tumorwachstum auf. Gleichzeitig wurden Metastasen in beiden Lungenflügeln entdeckt. Nach weiteren 6 Monaten, etwa 1 Jahr nach der Bestrahlung, wurde das Kind in völlig desolatem Zustand wieder vorgestellt. Der Tumor im Kniegelenksbereich war auf Melonengröße angewachsen und jauchig zerfallen. Die Lunge war diffus von Metastasen durchsetzt, die zu einem Pleuraerguß geführt hatten. Man entschloß sich, aus pflegerischen Gründen, zur Palliativamputation des linken Beines in Oberschenkelmitte (die Nachuntersuchung 1976 ergab ein pleomorphes Osteosarkom mit starker chondroblastischer Differenzierung). Der Junge erholte sich anfangs gut von der Operation. Kurze Zeit später trat jedoch eine Tachypnoe auf. Der Bub verstarb an den Aus-

wirkungen der pulmonalen Insuffizienz infolge von Lungenmetastasen 1 3/4 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome.

Fall 17

W. Brigitte 10.10.1958

766/63 c

Das 4 1/2-jährige Mädchen klagte seit etwa 2 Monaten über Schmerzen im rechten Bein. Später schwoll der schmerzhafte Bezirk an und der konsultierte Arzt wies in die Kinderklinik ein. Bei der Aufnahme fand sich ein zartes Mädchen, in mäßig reduziertem AZ. Die BKS war auf 33 erhöht. Proximal des rechten Knies fand sich eine schmerzhafte Schwellung. Die Röntgenaufnahmen zeigten Destruktionen im distalen Femurbereich. Das Periost war abgehoben, die Epiphyse war diffus infiltriert. Es war bereits zur Spontanfraktur gekommen. Die Probeexcision bestätigte den Verdacht auf ein malignes Geschehen. Die histologische Untersucnung ergab die Durchsetzung des Gewebes mit einem polymorphzelligen Osteosarkom. Man begann mit der Bestrahlung. Es wurden insgesamt 5000 R auf ein rechtes Oberschenkelfeld appliziert. Noch während der Bestrahlung traten diffuse Infiltrationen in beiden Lungen auf. Da jede weitere Therapie sinnlos geworden war, wurde das Mädchen nach Hause entlassen. 3 Monate später wurde es in moribundem Zustand erneut aufgenommen. Es verstarb 6 Monate nach dem Beginn der Krankheit an Herzkreislaufversagen.

Fall 18

P. Walter 23.9.1952

611/64 c

Bei dem 11-jährigen Jungen waren etwa 1 Jahr vor der Aufnahme in die Kinderklinik ziehende Schmerzen in der rechten Hüfte aufgetreten. Auf Moorbäder stellte sich spontan Besserung ein. Später wurde der Junge jedoch zunehmend blass und appetitlos, die Schmerzen in der Hüfte traten verstärkt wieder auf. Das Kind wurde beim Orthopäden vorgestellt, der eine Coxitis feststellte. In den folgenden Wochen verschlechterte sich der AZ zusehends und das Kind wurde auf Wunsch der Mutter am Heimatort stationär in einer Klinik aufgenommen. Dort fand man zwar röntgenologisch keinen Hinweis auf Knochen-Tbc, verlegte aber das Kind auf Grund einer Hilusdrüsenverschattung und eines positiven Intrakutantests in eine Lungenheilstätte.

4 Monate lang wurde mit Tuberkulostatika behandelt, das Bein wurde in einer Gipsliegeschale ruhiggestellt. Erst als es zu einer Schwellung über der rechten Hüfte kam, wurde diese punktiert. Im cytologischen Präparat konnte der Verdacht auf einen malignen Prozeß nicht ausgeschlossen werden. Deshalb erfolgte die Verlegung in die Kinderklinik. Als der Bub zur Aufnahme kam, war er in erheblich reduziertem AZ und EZ.

Es fand sich eine derbe Geschwulst im Bereich der rechten

Beckenschaufel, die Funktion des N. ischiadicus war völlig erloschen. Die Beweglichkeit in der Hüfte war stark eingeschränkt.
Im Röntgenbild sah man eine Destruktion des rechten Os ilium und der rechten Hüftpfanne. In der Lunge, im Bereich des rechten Unterlappens ein metastasenverdächtiger Rundschatten.
Die Probeexcision ergab ein retikuläres Sarkom, das auf Grund der hohen Mitoserate als strahlensensibel eingeschätzt wurde (bei der 1976 erfolgten Nachuntersuchung des pathologischen Präparates wurden die Veränderungen eher als Ewing-Sarkom angesprochen).
Man begann sofort mit der Bestrahlung und verabreichte insgesamt etwa 8000 R. Der Junge vertrug die Behandlung gut. Zur Vermeidung einer Beugekontraktur im Hüftgelenk wurde ein Beckengips angelegt und die Entlassung nach Hause vorbereitet.
Zu Hause verschlechterte sich der Zustand des Jungen sehr, er hatte starke Schmerzen und wurde zunehmend kachektisch. Die Geschwulst ulcerierte und schließlich verstarb das Kind 1 1/2 Jahre nach dem ersten Symptom.

Fall 19

B. Rudolf 30.9.1954

1299/66 c

Der 10-jährige Junge wurde von auswärts mit der histologisch gesicherten Diagnose eines Ewing-Sarkoms zur Strahlenbehandlung überwiesen. Die Anamnese reichte etwa 14 Tage zurück. Der Bub war in gutem AZ und EZ. Es bestand eine derbe Schwellung über dem rechten proximalen Unterschenkel. Röntgenologisch war die linke proximale Fibuladiaphyse verbreitert, der Rand aufgefasert, in die Weichteile ragten zahlreiche Spicula. Lunge o.B. Die BKS war mit 20 leicht erhöht. In der Elektrophorese fand sich eine $\alpha_2$-Globulinerhöhung. Nach Rücksprache mit den Röntgenologen wurde die Bestrahlung aufgenommen. Es wurden insgesamt 5200 R auf den rechten Unterschenkel appliziert. Der Bub wurde mit nahezu unverändertem Lokalbefund nach Hause entlassen. 4 Monate später wurde er erneut zur Bestrahlung aufgenommen, nachdem das Tumorwachstum nicht zum Stillstand gekommen war. Man verabreichte nochmals etwa 4000 R, entschloß sich aber dann doch zur Amputation, insbesondere da noch keine Hinweise auf Metastasen vorlagen. Der rechte Unterschenkel wurde 8 Monate nach Auftreten der ersten Symptome amputiert. Nachuntersuchungen zeigten ein zufriedenstellendes Bild des kleinen Patienten. Er nahm an Gewicht zu. Die BKS lag jeweils im oberen Normbereich. Lunge o.B. Eine Prothese

wurde angepaßt. Etwa 14 Monate nach der Amputation klagte der Bub erstmals über Schmerzen. Da der Stumpf schlecht weichteilgedeckt erschien, wurde 16 Monate nach der ersten Operation eine Nachamputation durchgeführt. Der postoperative Verlauf war zunächst gut. Der Junge erholte sich jedoch nicht, er klagte immer wieder über Schmerzen im Rücken. Röntgenologisch zeigte sich ein destruktiv veränderter 12.Brustwirbelkörper. Szintigraphisch zeigte sich der Verdacht auf eine pathologisch erhöhte Speicheraktivität im Gehirn. Es kam zu einer Teilparese des rechten Beines und einer Ptose am linken Auge. Auf Wunsch der Eltern wurde er in diesem infausten Zustand entlassen.

Er starb zu Hause, 1 1/2 Jahre nach der Entlassung aus der Kinderklinik, 3 1/2 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome, völlig gelähmt und erblindet.

Fall 20

B. Michael 22.8.1962

2104/64 i

2258/64 i

Der 2-jährige Bub hatte etwa 7 Wochen vor der Aufnahme in die Kinderklinik eine Otitis media durchgemacht. Seither fiel der Mutter eine vermehrte Weinerlichkeit und Ermüdbarkeit des Kindes auf. Einige Wochen später trat zusätzlich eine Schwellung in der linken Schläfenregion auf, die zunächst als Hämatom (da ein Trauma nicht

ausgeschlossen werden konnte) behandelt wurde. Nachdem die Schwellung auf lokale Maßnahmen nicht zurückging, Verlegung in die Kinderklinik. Die Röntgenaufnahmen erbrachten keinen eindeutigen Befund und da eine zygomatische Mastoiditis nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde der Bub zunächst in die HNO-Klinik verlegt. Dort wurde eine Operation und Probeexcision vorgenommen, welche den Verdacht auf einen malignen Prozeß lenkte. Nach der Rückverlegung in die Kinderklinik wurde nach Vorbestrahlung nochmals eine Probebiopsie entnommen, welche die Diagnose malignen Myxo-Fibro-Osteoms sicherte (die 1976 durchgeführte Nachuntersuchung zeigte Veränderungen mehr im Sinne eines Ewing-Sarkoms, was allerdings nicht mit Sicherheit aufrechterhalten werden kann, da das Gewebe durch die intensive Vorbestrahlung große Nekrosebezirke aufweist). Die Excision des Tumors wurde, angesichts der Lokalisation verworfen. Es kam nur eine intensive Bestrahlung in Frage, die jedoch von den Eltern abgelehnt wurde.
Das Kind wurde in häusliche Pflege entlassen, wo es 9 Monate nach Beginn seiner Krankheit an allgemeinem Marasmus verstarb.

Fall 21

B. Brigitte 26.7.1959

1362/65 i

2092/65 i

1399/65 c

Das fast 6-jährige Mädchen, das sich bis dahin normal entwickelt hatte, bemerkte etwa 6 Wochen vor der Aufnahme in die Kinderklinik eine harte unverschiebliche Schwellung oberhalb des linken Knies, die anfangs keinerlei Schmerzen bereitete. Auswärts angefertigte Röntgenaufnahmen ergaben den Verdacht auf ein Ewing-Sarkom im distalen Dia-Metaphysenbereich des linken Femur. Überweisung in die Kinderklinik zur Bestrahlung. Bei der Aufnahme war das Kind in gutem AZ. Es bestanden subfebrile Temperaturen. Die BKS betrug 14. Die Elektrophorese zeigte eine Albuminverminderung und eine Erhöhung der $\alpha_2$-Globuline. Auch die in der Kinderklinik angefertigten Röntgenaufnahmen bestätigten den Verdacht auf ein Ewing-Sarkom. Die Thoraxaufnahmen ergaben keinen Anhalt für Metastasen. Es wurde sofort mit der Bestrahlung begonnen. Man applizierte eine Herddosis von 2330 r auf ein mediales und 2400 r auf ein laterales Oberschenkelfeld. Da sich der AZ der kleinen Patientin jedoch laufend verschlechterte und nun starke Schmerzen im Kniegelenk auftraten, geriet die ursprüngliche Diagnose in Zweifel. Man führte eine Probeexcision durch. Diese zeigte nach der Bestrahlung

ein völlig nekrotisches Tumorgewebe, das sich jedoch von einem osteogenen Sarkom ableitete (1976, bei der Nachuntersuchung konnte dies bestätigt werden). Die Bestrahlung wurde daraufhin beendet und das Mädchen für 2 Monate in hausärztliche Kontrolle entlassen. Bei der erneuten Aufnahme zeigte sich, daß das Tumorwachstum durch die Bestrahlung vorläufig zum Stillstand gekommen war. Die Femoralisangiographie zeigte eine lokal begrenzte Ausdehnung des Tumors, die Thoraxaufnahmen waren unauffällig und so entschloß man sich, 3 Monate nach Ende der Bestrahlung, zur Exartikulation im Hüftgelenk. 4 Wochen nach der Operation stellten sich jedoch plötzlich Fieber und Kurzatmigkeit ein. Die Thoraxaufnahmen zeigten nun multiple Infiltrationen in beiden Lungenflügeln, die zu einem linksseitigen Pleuraerguß geführt hatten.

In diesem Zustand wurde das Kind in die Nähe des Heimatortes verlegt, wo es, etwa 9 Monate nach Auftreten des ersten Symptoms, verstarb.

Fall 22

W. Franz 28.1.1960

2466/65 i

1644/67 c

Der Bub wurde mit 1 3/4 Jahren wegen einer Osteomyelitis der Tibia operiert. Daraufhin ein beschwerdefreies Intervall von etwa 3 Jahren. In dieser Zeit fiel den

Eltern jedoch regelmäßig eine Schwellung des rechten Unterschenkels bei Erkältungskrankheiten des Kindes auf. Mit etwa 5 Jahren traten dann wieder Schmerzen und Fieber auf, was erneut als Osteomyelitis gedeutet wurde. Eine Penicillinkur brachte anfangs Besserung, die Beschwerden rezidivierten jedoch. Es wurde eine Probeexcision vorgenommen. Die histologische Diagnose lautete Ewing-Sarkom der Markhöhle (Bestätigung 1976 bei der Nachuntersuchung). Der inzwischen 5 1/2-jährige Junge wurde zur Bestrahlung in die Kinderklinik eingewiesen. Bei der Aufnahme war der Bub in gutem AZ, es bestand eine Schwellung im mittleren Drittel der rechten Tibia, die Leistenlymphknoten waren tastbar vergrößert. Röntgenologisch fand man osteolytische Herde in der rechten Tibiadiaphyse, die Corticalis war sklerosiert und verbreitert und an einigen Stellen in ihrer Kontinuität unterbrochen. Die Thoraxaufnahmen waren unauffällig. Die BKS und die Leukozytenwerte lagen im Normbereich. Es wurde mit der Bestrahlung begonnen. Insgesamt wurde eine Herddosis von 5800 R auf den rechten Unterschenkel appliziert.
Daraufhin erneut weitgehende Beschwerdefreiheit.
Etwa ein Jahr nach der Bestrahlung wurde der Junge wiederum in der Kinderklinik vorgestellt. Es war zu einer Spontanfraktur im bestrahlten Gebiet gekommen. Die Heilung dieser Fraktur gestaltete sich äußerst

kompliziert - Fistel- und Pseudoarthrosebildung machten eine Behandlungsdauer von einem Jahr nötig. Anhalt für ein Sarkomrezidiv bestand in dieser Zeit nicht. Nach Abschluß der Frakturbehandlung wurde der Bub anderweitig betreut.

Aus den Unterlagen des Hausarztes geht hervor, daß im Alter von 8 Jahren dann doch eine Oberschenkelamputation nötig geworden war.

Daraufhin wieder ein etwa 6-jähriges beschwerdefreies Intervall.

Mit 14 Jahren traten dann an Kopf und Rücken indolente Schwellungen auf, die sich röntgenologisch als Metastasen in der Brustwand (9.-11.Rippe) und des Schädelbereichs im fronto-parietalen Übergang darstellten. Daneben fand sich eine erbsgroße Verschattung im linken Lungenunterlappen. Durch sofortige Strahlenbehandlung mit 5000 R bzw. 4500 R/MD konnte ein Rückgang der Schwellungen erreicht werden. Das Allgemeinbefinden wurde deutlich gebessert. Gleichzeitig zeigten jedoch die Thoraxaufnahmen ein rasch progressives Wachstum der Lungenmetastasen. Es wurde deshalb mit einer Tytostatikatherapie mit CYC und MTX nach dem sog. "Schweizer Schema" begonnen. 2 Monate nach Beginn der Behandlung konnten bei einer Kontrolle kaum mehr Metastasen nachgewiesen werden. Der AZ des Jungen hatte sich in erstaunlicher Weise gebessert. Die BKS war mit 11 erstmals wieder im

Normbereich. Es wurde angeraten, die Therapie zu Hause fortzusetzen. Dies ist vermutlich nicht geschehen, denn 3 Monate später stellten sich bereits wieder massive Verschattungen in der linken Thoraxseite dar. Der Bub wurde erneut zur stationären Therapie aufgenommen. Der Prozeß war jedoch schon zu weit fortgeschritten um noch einmal aufgehalten zu werden. Der Junge erlag mit 15 1/2 Jahren, mehr als 10 Jahre nach dem ersten Symptom, seinem Leiden.

Fall 23

W. Ernst 25.5.1959

566/66 c

Der 7-jährige Junge kam wegen einer seit 2 Wochen zunehmenden Schwellung am linken Oberschenkel und schmerzhafter Bewegungseinschränkung des linken Kniegelenks zur Aufnahme in die Kinderklinik.

7 Monate vorher war auswärts ein Morbus Perthes des rechten Hüftgelenks festgestellt und behandelt worden. Bei der Aufnahme waren AZ und EZ des Jungen gut. Außer dem Lokalbefund und einer auf 23 erhöhten BKS keine Auffälligkeiten. Nach 3-maliger Vorbestrahlung wurde eine Probeexcision durchgeführt. Die histologische Diagnose bestätigte den bereits röntgenologisch geäußerten Verdacht auf ein Osteosarkom (1976 wurde bei der Nachuntersuchung der damals angefertigten Schnitte die gleiche Diagnose gestellt). Der Tumor wurde mit insgesamt

5950 R bestrahlt. Die Röntgenkontrollen zeigten jedoch eine zunehmende Destruktion und tumoröse Auftreibung des distalen Femurs. Lungenmetastasen konnten nicht nachgewiesen werden. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde der Junge in hausärztliche Kontrolle entlassen. 2 Monate später fand sich eine fortgeschrittene Knochendestruktion mit Spontanfraktur. Auf den Thoraxaufnahmen waren multiple, bis apfelgroße Metastasen nachweisbar, denen der Junge, 6 Monate nach Auftreten der ersten Symptome, unter dem Bild einer pulmonalen Insuffizienz, erlag.

Fall 24

O. Gabi 21.10.1955

742/66 c

Das 10 1/2-jährige Mädchen wurde von auswärts wegen des Verdachts auf einen malignen Tumor am linken proximalen Humerus, unterhalb von Trochanter major et minor, eingewiesen. Etwa 6 Wochen zuvor war es bei einem unbedeutenden Trauma zu einer Spontanfraktur gekommen. Seither hatten Schmerzen und Schwellung zugenommen.

Das Mädchen war bei der Aufnahme in befriedigendem AZ und EZ. Das obere Drittel des linken Oberarms war aufgetrieben, die Gefäßzeichnung war über dem Tumor verstärkt, ferner bestand eine leichte Druckschmerzhaftigkeit. Blutbild und BKS im Normbereich. Das Röntgenbild zeigte Destruktionen im Humerus, die Frakturlinie war

noch deutlich zu erkennen. Der Tumor schien die umgebenden Weichteile bereits infiltriert zu haben. Nach 3-maliger Vorbestrahlung wurde die Probeexcision durchgeführt. Die histologische Untersuchung bestätigte die Verdachtsdiagnose "Osteogenes Sarkom" (Bestätigung der damaligen Befunde auch 1976 bei der Nachuntersuchung). Da auf dem Thoraxröntgenbild Lungenmetastasen nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurde von einer sofortigen Amputation abgesehen und das Mädchen einer Bestrahlungsbehandlung zugeführt. Die Bestrahlung brachte keine wesentliche Befundverbesserung. 4 Monate nach deren Ende traten erneut starke Schmerzen auf, so daß in einer anderen Klinik die betroffene Extremität ablatiert werden mußte. 2 Monate später zeigte sich jedoch eine diffuse Metastasierung in Lunge, Abdomen und Wirbelsäule, der das Mädchen 4 Wochen später, 9 Monate nach Auftreten der ersten Symptome, erlag.

Fall 25

K. Kurt 25.5.1960

1739/66 c

Der 6 1/2-jährige Junge klagte etwa seit einem halben Jahr über intermittierende Schmerzen im rechten Bein. Einige Wochen später traten Schwierigkeiten bei der Miktion auf. Der Bub wurde appetitlos, er verlor an Gewicht. Der konsulitierte Hausarzt stellte einen Tumor über dem rechten Schambeinast fest und wies den Patien-

ten in die Kinderklinik ein.
Bei der Aufnahme war das Kind in stark reduziertem AZ und EZ. Über dem rechten Schambein fand sich ein druckschmerzhafter, derber, nicht verschieblicher Tumor. Er hatte Rektum und Blase bereits zur linken Seite verdrängt. Die Röntgenaufnahmen zeigten eine Verbreiterung des rechten Schambeinastes und die Auflösung der inneren Knochenstruktur. Der Tumor schien keine Periostbeziehung zu besitzen. Die BKS war mit 52 stark erhöht.
Bei der sofort durchgeführten Operation zeigte sich, daß eine völlige Entfernung der Geschwulst im Gesunden unmöglich war. Man beschränkte sich deshalb darauf, eine Probebiopsie zu entnehmen.
Die histologische Untersuchung der Operationspräparate ergab ein Retikulumzellsarkom (1976, bei der Nachuntersuchung der Präparate wurde die Veränderung in die Gruppe der Ewing-Sarkome eingeordnet).
Postoperativ leitete man eine Bestrahlung ein. Es wurden hier 1800 r/MD appliziert, die weitere Behandlung sollte in der Nähe des Heimatortes durchgeführt werden. Die kam jedoch, nach Auskunft der Eltern nicht mehr zustande.
Das Kind starb etwa 1 Jahr nach Beginn seines Leidens unter großen Schmerzen.

Fall 26

Z. Katharina 5.12.1955

407/67 c

1025/67 c

1601/67 i

Das Mädchen war bis zum Alter von 11 Jahren nie ernstlich krank gewesen. Nach einem Sturz beim Spielen klagte es häufig über Schmerzen im Bereich des rechten Oberschenkels. Etwa 1/2 Jahr später wurde eine Röntgenaufnahme angefertigt. Es wurden Knochenveränderungen beschrieben, welche als Osteomyelitis angesehen und dementsprechend mit Antibiotika und Ruhigstellung des Beines behandelt wurden. Da jedoch keine Besserung eintrat und das Kind auf dem rechten Bein nicht mehr stehen konnte, wurde eine Probeexcision vorgenommen, die den dringenden Verdacht auf einen malignen Tumor erbrachte. Daraufhin Verlegung in die Kinderklinik. Bei der Aufnahme war das Kind in reduziertem AZ. Das Röntgenbild zeigte im Bereich des proximalen und mittleren Drittels des rechten Femur deutliche Auflockerung der Knochenstruktur. Zusammen mit der Beschreibung der Gewebeproben wurde die Diagnose eines Ewing-Sarkoms gestellt. Zu dieser Zeit keinerlei Anhalt für Lungenmetastasen. Da die Eltern eine Amputation ablehnten, wurde mit der Bestrahlung eines ventralen und dorsalen Oberschenkelfeldes begonnen. Das Kind konnte nach Beendigung der Behandlung in ge-

bessertem AZ nach Hause entlassen werden.
Einige Monate später wurden anläßlich einer Kontrolluntersuchung multiple Lungenmetastasen festgestellt. Man begann sofort mit einer Endoxanbehandlung und verabreichte insgesamt eine Dosis von 5400 mg. 2 Monate später waren die Verschattungen in der Lunge nicht mehr nachzuweisen. Der Lokalbefund am Bein hatte sich jedoch verschlechtert, so daß von einer geplanten zweiten Bestrahlungsserie Abstand genommen wurde.
Das Kind wurde in häusliche Pflege entlassen. Dort lebte es, nach Auskunft der Eltern, noch etwa 5 Jahre. Das Bein zerfiel allmählich jauchig, es wurden jedoch keine therapeutischen Versuche mehr unternommen. Das Mädchen verstarb etwa 6 Jahre nach Beginn seiner Krankheit.

Fall 27

B. Robert 12.10.1958

903/67 i

1727/67 i

2533/67 i

Bei dem 8 1/2-jährigen Jungen war etwa 1 Jahr vor der Aufnahme in die Kinderklinik ein Osteosarkom am linken Humerus festgestellt worden. Die Läsion hatte ihren Sitz in der Diaphyse des Knochens. Es wurde eine Bestrahlung begonnen, worauf sich die Schwellung zurückbildete.
5 Monate später stellte man die ersten Verschattungen in der Lunge fest. Auch diese Tumorabsiedlungen wurden

bestrahlt. Daraufhin 8 Monate lang Beschwerdefreiheit. Plötzlich verschlechterte sich der Zustand jedoch, das Kind wurde kurzatmig, bekam Fieber und klagte über stechende Schmerzen in der linken Thoraxseite. In diesem Zustand erfolgte die Aufnahme in die Kinderklinik. Der Junge zeigte eine ausgeprägte Dyspnoe mit Lippencyanose. Die Senkung war mit 37 beschleunigt. Röntgenologisch sah man eine ausgedehnte Metastasierung in beiden Lungenflügeln, die zum Pleuraerguß geführt hatte. Nach der Punktion, die dem Jungen Erleichterung verschaffte, begann man mit der Strahlenbehandlung und applizierte insgesamt 6000 R auf beide Lungenflügel. Unter der Therapie bildeten sich die Verschattungen allmählich etwas zurück, so daß das Kind in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden konnte. 4 Wochen später erneute Aufnahme zur cytostatischen Behandlung. Es wurden 2x je 900 mg CYC gegeben. Die Herde in der Lunge nahmen aber trotz allem an Zahl und Größe zu. Der AZ des Jungen verschlechterte sich zusehens und 1 3/4 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome verstarb er unter dem Bild eines Herz-Kreislauf-Versagens.

Fall 28

P. Jürgen 29.11.1955

1554/67 i

Der Junge klagte erstmals mit 10 1/2 Jahren über Schmerzen im linken Bein. Einige Wochen später wurde die Diagno-

se Osteosarkom der linken proximalen Tibia durch Röntgenaufnahme und Probeexcision gesichert. Es wurde die Ablatio des Beines in Oberschenkelmitte durchgeführt und eine Nachbestrahlung angefügt. 6 Monate nach der Amputation zeigten sich jedoch die ersten verdächtigen Rundschatten in der Lunge. Es wurde mit einer cytostatischen Therapie mit CYC begonnen. Der Junge wurde jedoch von den Eltern in eine Spezialklinik für Krebsbehandlung gebracht. Hier führte man eine Tonsillektomie durch und behandelte mit den dort üblichen Mitteln weiter. Der objektive Zustand des Jungen verschlechterte sich, die Ausbreitung der Lungenmetastasen führte zum Hämatopneumothorax. In diesem Zustand wurde das Kind in die Kinderklinik eingeliefert. Der Junge war schwer dyspnoisch, cyanotisch und tachycard. Die Thoraxaufnahmen zeigten eine völlige Verschattung des rechten Lungenflügels, auf der linken Seite waren multiple Metastasen nachzuweisen. Am Stumpf war es zu einem Lokalrezidiv gekommen. Durch Punktionen konnte das Befinden des Kindes gebessert werden. Man begann erneut mit der Endoxanbehandlung. Die Herde in der Lunge schienen sich zurückzubilden. Daraufhin wurde der Junge zur weiteren cytostatischen Behandlung in die Nähe seines Heimatortes verlegt, wo er,13 Monate nach Beginn, seiner Krankheit erlag.

Fall 29

B. Christa 5.9.1955

1732/65 i

1811/67 c

Das Mädchen klagte mit 9 Jahren erstmals über Schmerzen im rechten Bein. Man vermutete zunächst rheumatische oder Wachstumsbeschwerden und behandelte mit Salbe und Alkoholumschlägen. Einige Monate später, als das Kind ständig erhöhte Temperaturen hatte, wurde aufgrund einer Röntgenaufnahme die Diagnose einer Osteomyelitis gestellt. Das Kind wurde in eine orthopädische Klinik zur Operation eingeliefert. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates ergab jedoch ein Ewing-Sarkom. Da die Eltern eine Amputation ablehnten, wurde das Kind zur Bestrahlung in die Kinderklinik verlegt. Bei der Aufnahme war das Mädchen in gutem AZ. Die BKS war mit 60 stark beschleunigt. Im Röntgenbild zeigten sich in der Diaphysenmitte des rechten Femurs ausgeprägte Knochendestruktionen, die Corticalis war unterbrochen, das Periost zwiebelschalenartig verdickt. Lunge o.B. Es wurde mit einer Herddosis von 5320 R bestrahlt. Das Kind vertrug die Behandlung gut. Nach der Entlassung wurde eine cytostatische Nachbehandlung mit CYC durchgeführt, bei der etwa 6000 mg verabfolgt wurden. Daraufhin ein beschwerdefreies Intervall von etwa 1 1/2 Jahren. Mit 10 1/2 Jahren wurde die kleine Patientin erneut von

der Ambulanz des Hauses eingewiesen, da röntgenologisch der Verdacht auf eine Metastase im rechten Humerus bestand. Die wiederholten Probeexcisionen konnten ein Ewing-Sarkom nicht sicher bestätigen. Dennoch wurde eine Bestrahlungsserie durchgeführt.
Einige Monate später trat eine Geschwulst im Temporalbereich auf, die sich histologisch einwandfrei als Metastase eines Ewing-Sarkoms darstellte. Es wurde versucht, den Tumor vollständig zu excidieren, was jedoch nicht gelang, denn bald darauf traten Zeichen einer Metastasierung im Gehirn auf. Im weiteren Verlauf wurde ein metastasenverdächtiger Herd im rechten Tibiakopf festgestellt. In diesem infausten Zustand wurde das Kind nach Hause entlassen, wo es 3 1/2 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome verstarb.

Fall 30

L. Waltraud 25.7.1956

590/65 c

1681/67 i

Das Mädchen wurde erstmals im Alter von 9 Jahren wegen einer Schwellung am linken Unterkiefer vorgestellt.
Die röntgenologische und histologische Untersuchung sicherte die Diagnose eines Ewing-Sarkoms der pars ascendens der linken mandibula. Es wurde mit einer hohen Dosis bestrahlt. Die Behandlung wurde gut vertragen und der Zustand des Mädchens besserte sich. Etwa 1 1/2 Jahre nach

der Bestrahlung rezidivierte das Tumorwachstum jedoch wieder. Das Kind erblindete völlig, im Gehirn wurden multiple Metastasen nachgewiesen.
Etwa 2 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome verstarb das Mädchen in der Klinik an der zentralen Regulationsstörung, die sich infolge der massiven Tumorabsiedelung im Gehirn entwickelt hatte.

Fall 31

St. Roswitha 15.9.1956

1829/67 c

Die Anamnese des 11-jährigen Mädchens reicht etwa 1/2 Jahr zurück. Es waren plötzlich Schmerzen im rechten Unterschenkel aufgetreten, später trat dann eine Schwellung in diesem Gebiet hinzu. Der Hausarzt, der nach etwa 3 Monaten konsultiert wurde, vermutete eine Osteomyelitis. Er verordnete lokale Maßnahmen, später wurde das Bein in einer Gipsschiene ruhiggestellt. Als keine Besserung eintrat, wurde eine Röntgenaufnahme angefertigt. Sie zeigte eine Verdichtung in den proximalen 2/3 der Tibia. Das Periost war abgehoben, der Tumor hatte die Weichteile bereits infiltriert. Es wurde die Verdachtsdiagnose "Sarkom" gestellt. Daraufhin Einweisung in die Kinderklinik. Das Mädchen war bei der Aufnahme in gutem AZ und EZ. Der Tumor am Unterschenkel war bereits mandarinengroß, unverschieblich und druckschmerzhaft. Es bestanden subfebrile Temperaturen. Die BKS war auf 16 erhöht.

Es wurde eine Probeexcision durchgeführt, die ein gering osteoplastisches Sarkom ergab (Bestätigung der Diagnose bei der Nachuntersuchung 1976). Die Thoraxaufnahmen ergaben keinen Anhalt für Metastasen. Da eine Amputation von den Eltern abgelehnt wurde, begann man mit der Bestrahlung. Es wurden in 22 Sitzungen je 6000 R auf ein ventrales und dorsales Unterschenkelfeld appliziert. Röntgenkontrollen zeigten keine wesentlichen Befundänderungen nach der Bestrahlung und das Mädchen wurde in befriedigendem AZ entlassen.
Regelmäßig durchgeführte Kontrollen ergaben jedoch 5 Monate später ein erneutes Tumorwachstum, ferner war eine diffuse Metastasierung in beide Lungenflügel eingetreten. In Anbetracht der infausten Prognose wurde keine weitere Therapie mehr durchgeführt. Das Mädchen erlag seinem Leiden 1 Jahr und 3 Monate nach dem ersten Symptom.

Fall 32

H. Josef 12.7.1960

949/69 c

Der Junge, der sich bis zu seinem 8.Lebensjahr normal entwickelt hatte, klagte plötzlich über Schmerzen im linken Bein und begann zu hinken. Er wurde appetitlos und ermüdete schnell. Nach einigen Wochen wurde der Hausarzt konsultiert, der in eine nahegelegene Kinderklinik einwies.
Dort wurde auf Grund von Röntgenaufnahmen und einer Pro-

beexcision die Diagnose Ewing-Sarkom gesichert. Man versuchte den Tumor in der distalen Metaphyse des linken Femur zu entfernen. Postoperativ begann man mit der Strahlenbehandlung.
Es gelang jedoch nicht, das Wachstum des Tumors zum Stillstand zu bringen. Der Bub wurde deshalb auf Wunsch der Eltern in die Kinderklinik in München verlegt.
Bei der Aufnahme war das Kind in reduziertem kachektischen Zustand. Die BKS war mit 60 stark erhöht. In der 6.Rippe dorsal und im Gehirn waren Metastasen nachzuweisen. Die Tumorabsiedelungen lagen im Bereich des zentralen Anteils des N.opticus.
Man versuchte nochmals mit Bestrahlungen des Primärherdes und des Gehirns eine Linderung der Beschwerden zu erreichen. Nach Beendigung der Behandlung konnte das Kind in einigermaßen zufriedenstellendem Zustand in häusliche Pflege entlassen werden, wo es, etwa 1 Jahr nach Beginn der Krankheit, erblindet und taub verstarb.

Fall 33

M. Sylvia 3.1.1958

2148/70 c

378/72 i u.v.a.

Das Mädchen, das 2 Jahre zuvor wegen einer Lungentuberkulose in Behandlung stand, klagte mit 12 Jahren über Schmerzen im rechten Oberarm. Das Schultergelenk schwoll an, die Haut darüber war entzündlich gerötet. Der Haus-

arzt äußerte den Verdacht auf eine Bursitis und behandelte mit Salben. Als daraufhin keine Besserung eintrat, wurde eine Röntgenaufnahme angefertigt, die mottenfraßähnliche Strukturaufhellungen distal der proximalen Epiphysenfuge des rechten Humerus zeigte. Mit der Verdachtsdiagnose "Sarkom" wurde das Mädchen in die Kinderklinik eingewiesen.

Bei der Aufnahme war das Kind in gutem AZ und EZ. Die Konturen des rechten Schultergelenks waren im Vergleich zur linken Seite verstrichen. Die Beweglichkeit war schmerzhaft eingeschränkt. Außer einer geringen $\alpha_2$-Globulinerhöhung in der Elektrophorese keine Auffälligkeiten. Die Röntgenaufnahmen bestätigten das oben beschriebene Bild. Lunge o.B. Die Probeexcision sicherte die Diagnose Ewing-Sarkom (Bestätigung bei der Nachuntersuchung 1976). Nach einer Vorbestrahlung mit 1400 R wurde die Exartikulation des rechten Armes im Schultergelenk vorgenommen. Schon intraoperativ wurde mit der cytostatischen Therapie begonnen. Es wurden CYC, VCR und MTX in einem Zeitraum von 3 Monaten verabreicht. Nach Abschluß der Behandlung konnten keinerlei Metastasen nachgewiesen werden. Etwa 8 Monate später kam das Mädchen erneut zur stationären Aufnahme. Es klagte über Schmerzen im Rücken. Es bestand der Verdacht auf eine metastatische Absiedelung des Sarkoms im Wirbelsäulenbereich, was jedoch röntgenologisch zunächst nicht nachgewiesen werden konnte. Die

Beschwerden verstärkten sich, man begann deshalb erneut mit der cytostatischen Therapie. Etwa 1 Jahr nach Beginn der Rückenschmerzen konnte eine Metastase in L1 im Röntgenbild nachgewiesen werden. Es traten allmählich Querschnittssymptome auf. Man versuchte mit einer Bestrahlung im LWS-Bereich eine Linderung zu erzielen, was nur unvollständig gelang. Da die Schmerzen für das Mädchen unerträglich wurden, nahm man eine beidseitige Chordotomie vor. Die Cytostatika mußten wegen einer hämorrhagischen Cystitis abgesetzt werden. Das Mädchen wurde in häusliche Pflege entlassen, wo es 3 Jahre nach dem Beginn der Erkrankung verstarb.

Fall 34

Z. Robert 22.5.1958

1981/71 c

8/72 c

2008/72 i

Der 13-jährige Junge wurde von auswärts wegen des Verdachts auf einen malignen Knochentumor eingewiesen. Etwa 6 Wochen zuvor war es erstmals zu Schmerzen beim Gehen im linken Bein gekommen. Bei der Aufnahme war bereits eine massive Gehbehinderung nachzuweisen. Gleichzeitig verlor der Junge an Gewicht.

Bei der Aufnahme war der Patient in ausreichendem AZ. Die BKS war mit 51 stark beschleunigt, in der Elektrophorese fanden sich eine Albuminverminderung und eine

$\alpha_2$-Globulinvermehrung. Sonst keine Auffälligkeiten. Die Röntgenaufnahmen deuteten nach Sitz und Morphologie der Veränderungen auf einen malignen Knochentumor hin. Während Operation und Probeexcision wurde die histologische Diagnose durch Schnellschnitt gesichert. Es ergab sich ein undifferenziertes osteogenes Sarkom. Da kein Anhalt für Lungenmetastasen vorhanden war, wurde in der gleichen Sitzung das linke Bein proximal des Tumors abgesetzt (Bestätigung der damaligen Diagnose bei der Nachuntersuchung 1976). Postoperativ gestaltete sich die Wundheilung schwierig. Es mußte mehrmals nachamputiert werden. Schon intraoperativ begann man mit der cytostatischen Therapie. Zunächst wurden CYC und VCR gegeben. Einige Monate später wechselte man auf die Kombination von CYC und MTX. Da 1 Jahr nach der Operation keinerlei Metastasen oder Rezidive nachzuweisen waren, wurde die cytostatische Nachbehandlung abgesetzt. Bei Kontrollen 2 Monate später zeigten sich jedoch Verschattungen in der Lunge, die rasch an Größe zunahmen. Versuche, das Metastasenwachstum durch erneute Gabe von CYC, MTX und ADM zu bremsen, scheiterten. Der Junge verstarb 17 Monate nach dem ersten Symptom unter den Zeichen einer pulmonalen Insuffizienz.

Fall 35

v.O. Elke 21.5.1961

2127/71 c

1091/72 c

1497/73 i

Bei dem 9 1/2-jährigen Mädchen waren erstmals 1 1/2 Jahre vor der Einweisung in die Kinderklinik Schmerzen im linken Knie aufgetreten. 2 Monate später wurde auswärts die Diagnose eines Osteosarkoms gestellt. Es wurde eine Bestrahlung mit 5000 R durchgeführt. Das Tumorwachstum sistierte daraufhin für etwa 1 Jahr. 3 Monate vor der Aufnahme in die Kinderklinik verschlechterte sich der Zustand des Kindes. Der Tumor begann erneut zu wachsen. Das Kind wurde appetitlos und verlor an Gewicht.
Bei der Aufnahmeuntersuchung fanden sich handtellergroße Ulcerationen am Bein. Röntgenologisch stellte sich eine völlige Zerstörung des linken distalen Femur dar, die bereits zu einer Spontanfraktur geführt hatte. In der Lunge konnten 2 Rundschatten als Metastasen nicht sicher ausgeschlossen werden. Die BKS war auf 55 erhöht. Es wurde zunächst in einer ersten Sitzung das linke Bein amputiert. In einem zweiten Eingriff folgte dann die Ausräumung der Leistenlymphknoten und die Unterlappen-ektomie der Lunge. Der postoperativer Verlauf war gut und das Mädchen konnte in gebessertem Zustand wieder entlassen werden. 7 Monate später, bei einer Kontrolle

anläßlich der Prothesenanpassung, waren Blutbild und Röntgen o.B. Weitere 6 Monate später erkrankte das Kind plötzlich an hohem Fieber, Atemnot, Herzstechen und Erbrechen. Es handelte sich um eine Myo- und Pericarditis mit Zeichen einer cardialen Dekompensation im Anschluß an einen Virusinfekt. Unter Corticoid- und Antibiotikabehandlung konnte ein Rückgang der Symptome erreicht werden.

Während dieses stationären Aufenthalts tastete man erstmals verdächtige Resistenzen im Abdomen, die im weiteren Verlauf an Größe zunahmen. Wegen eines Beinödems wurde das Kind dann erneut vorgestellt. Das Mädchen war in stark reduziertem AZ, dypnoisch. Das Abdomen war stark vorgewölbt, den gesamten Bauchraum schien ein derber Tumor auszufüllen. Die Probelaparatomie zeigte, daß sich ein spindelzelliger Tumor im gesamten Abdomen ausgebreitet hatte und somit inoperabel geworden war.

Der Zustand des Kindes verschlechterte sich zusehends und es verstarb unter dem Bild einer Atemlähmung 3 Jahre und 4 Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome.

Fall 36

Sch. Markus 3.5.1967

1346/73 c

1828/72 i u.v.a.

Bei dem Jungen, der sich bis dahin normal entwickelt hatte, traten mit 5 Jahren Schmerzen in der rechten Schulter auf, die in den Oberarm ausstrahlten. Einige Wochen später schwoll der Bezirk über der rechten Scapula an, was dann den Anlaß für die Aufnahme in die Kinderklinik gab. Röntgenologisch waren keine Destruktionen im Schultergürtelbereich zu sehen. Die BKS war mit 65/96 stark beschleunigt. Man entschloß sich zur Teilresektion der rechten Scapula. Intraoperationem wurde durch Schnellschnitt ein Ewing-Sarkom gesichert. Postoperativ wurde mit CYC, VCR und ADM behandelt. Jeweils 2 Tage nach Cytostatikagabe wurde zusätzlich bestrahlt. Die Behandlung wurde gut vertragen und der Junge konnte in beschwerdefreiem Zustand entlassen werden. Etwa 1 Jahr nach der Teilresektion, noch unter cytostatischer Therapie, entdeckte die Mutter ein Lokalrezidiv. Die Scapula wurde nun völlig entfernt. Nachbehandlung wiederum mit CYC und VCR. Während eines Erholungsaufenthaltes verschlechterte sich das Allgemeinbefinden des Buben jedoch sehr. Bei der erneuten Aufnahme zeigte sich erstmals eine Verschattung in der linken Lunge. Die Bestrahlung der intrapulmonalen Metastase mußte wegen des schlechten Allge-

meinbefindens abgebrochen werden. Es wurden keine weiteren therapeutischen Versuche mehr unternommen. Der Junge starb 19 Monate nach dem ersten Symptom an Herzkreislaufversagen.

Fall 37

O. Thomas 29.2.1964

2088/72 c

2079/73 c

Der 8 1/2-jährige Junge wurde von auswärts zur Abklärung einer Schwellung am linken Unterschenkel, die seit 14 Tagen nachweisbar war, überwiesen. AZ und EZ des Kindes waren bei der Aufnahme gut. Außer einer $\alpha_2$-Globulinerhöhung in der Elektrophorese waren alle Laborwerte normal. Unterhalb des linken Kniegelenks imponierte eine nicht verschiebliche, druckschmerzhafte, etwa faustgroße Schwellung. Die Haut über dem Tumor war deutlich erwärmt. Im Röntgenbild erkannte man Destruktionen im proximalen Anteil der Tibia. Die Periostreaktion zeigte zwiebelschalenartige Bildungen und das sog. "sun-ray-phänomen". Durch die Probeexcision wurde ein infiltrierend wachsendes osteogenes Sarkom histologisch gesichert (die Nachuntersuchung 1976 bestätigte diese Diagnose). Da noch keinerlei Anzeichen für eine Metastasierung vorhanden waren, entschloß man sich zur Oberschenkelamputation. 2 Wochen später wurden die Leistenlymphknoten links ausgeräumt, in denen sich jedoch keine Tumorzellen mehr nachweisen

ließen. Postoperativ wurde mit der cytostatischen Therapie, einer Kombination von VCR und CYC begonnen. Die ambulanten Kontrollen waren etwa 1 Jahr lang unauffällig. Etwa 1 Jahr nach der Operation kam der Junge erneut zur Aufnahme in die chirurgische Abteilung des Hauses. Es hatte sich in der linken Leiste ein etwa kastaniengroßer Knoten gebildet, welcher excidiert wurde. Die Histologie ergab einen durch chronische Entzündung vernarbten Lymphknoten, auch diesmal war keinerlei Sarkomgewebe mehr nachweisbar. Daraufhin wurde die cytostatische Nachbehandlung abgeschlossen. Der Junge wurde in der Tumorsprechstunde weiterhin sorgfältig überwacht. Er ist heute bei bester Gesundheit, 4 Jahre nach dem ersten Symptom. Die letzte Kontrolle erfolgte im Juli 1976.

Fall 38

Sp. Martin 18.3.1960

2148/74 c u.v.a.

180360 (1975/76)

Bei dem 13-jährigen Jungen hatte sich in einem Zeitraum von etwa einem Jahr eine derbe, unverschiebliche Geschwulst am linken Oberarm entwickelt. Bei der Aufnahme war der Bub in sehr gutem AZ und EZ, der Tumor bereitete ihm keinerlei Beschwerden. Alle Laborwerte, außer einer $\alpha_2$-Globulinerhöhung in der Elektrophorese waren im Normbereich. Die Röntgenaufnahmen zeigten einen Tumor, der die Markhöhle des Knochens nicht befallen hatte, vielmehr

von den äußeren Schichten der Corticalis auszugehen schien. Die Probeexcision wurde in Gegenwart des Pathologen durchgeführt. Histologisch war die Differentialdiagnose zwischen Myositis ossificans und einem parossären Osteosarkom schwierig. Schließlich gab jedoch der Aufbau des Tumors, die starke Faserbildung und die stellenweise vorhandene Atypie der Zellkerne den Ausschlag zur Diagnose: parossales Osteosarkom.

Nach Sicherung der Diagnose wurde die Tumorresektion mit anschließender Überbrückung des Defekts mit einem Fibulaspan vorgenommen. Die postoperative Heilung gestaltete sich schwierig. 3 Monate nach der Resektion stürzte der Junge und zog sich eine Fraktur am linken Humerus im Bereich der proximalen Schraube zwischen Humeruskopf und Fibulaspan zu. Die Fraktur wurde reponiert.

Einige Monate später wurde eine Pseudoarthrose im Bereich der alten Fraktur festgestellt. Der Defekt wurde durch erneute Fibulaspanverpflanzung überbrückt. Daraufhin, etwa für 1 1/2 Jahre, Beschwerdefreiheit. Etwa 28 Monate nach der Resektion trat ein Rezidiv des parossären Sarkoms auf. Diesmal wurde eine Excision im Gesunden durchgeführt.

Der Junge ist heute, 4 1/2 Jahre später, bei guter Gesundheit. Es besteht kein Anhalt für Metastasen oder Rezidiv.

Fall 39

K. Marion 10.2.1963

1139/73 c

Bei dem 10-jährigen Mädchen waren nach einer Prellung Schmerzen am rechten Oberschenkel aufgetreten. Da sich auf einer Röntgenaufnahme osteoporotische Aufhellungen zeigten, vermutete man eine Ostemyelitis, legte einen Oberschenkelgips an und behandelte mit Amuno. Da jedoch die Senkung unverändert erhöhte Werte zeigte, wurde in die Kinderklinik eingewiesen.

Bei der Aufnahme war das Mädchen in zufriedenstellendem AZ. Die BKS betrug 48. Es bestanden subfebrile Temperaturen. Röntgenologisch stellten sich Destruktionen im proximalen Anteil des linken Femur mit Periostauflagerungen und Corticalisdefekten dar. Die Probeexcision sicherte die Diagnose eines Ewing-Sarkoms (die Nachuntersuchung 1976 bestätigte dieses Ergebnis). Es wurde unverzüglich mit Bestrahlung und cytostatischer Therapie begonnen. Man applizierte insgesamt etwa 5000 R/HD auf ein ventrales und dorsales Oberschenkelfeld. Gleichzeitig wurde wöchentlich VCR und CYC gegeben. Kurz nach Ende der Bestrahlungsserie kam es zu einer Spontanfraktur im bestrahlten Knochengewebe. Es wurde ein Beckengips angelegt, die Fraktur heilte nur schlecht. Wegen beginnender neuromuskulärer Störungen wurde die cytostatische Therapie für 4 Wochen unterbrochen. 5 Monate

nach Beginn der Behandlung traten Metastasen im Acetabulum auf. In Anbetracht der Situation wurde jegliche spezifische Therapie abgebrochen. Das Mädchen erlag, 10 Monate nach Beginn, seinem Leiden.

Fall 40

F. Stefan 24.1.1962

1390/73 c

240162 (1975/76)

Beim Schifahren klagte der 11-jährige Junge erstmals über Schmerzen im rechten Kniegelenk. Etwa 3 Monate später bemerkte man eine Schwellung unterhalb des Kniegelenks, die zur ersten Konsultation des Hausarztes führte. Es wurde eine beschleunigte BKS festgestellt. Der zugezogene Orthopäde äußerte auf Grund von Röntgenaufnahmen den Verdacht auf einen Knochentumor. Daraufhin Überweisung in die Kinderklinik. Hier fand sich der Junge in gutem AZ. Die Schwellung am rechten Knie war derb, die Haut über dem Tumor im Vergleich zur Umgebung erwärmt. Es fand sich eine BKS von 15, sonst keinerlei Auffälligkeiten. Die Röntgenaufnahmen zeigten Anhaltspunkte für einen malignen Tumor im proximalen Bereich der rechten Tibia. Die Probeexcision ergab ein geringgradig differenziertes Osteosarkom (ein Ergebnis, das 1976 bei der Nachuntersuchung bestätigt werden konnte). Da die Thoraxaufnahmen keinen Anhalt für eine Lungenmetastasierung erkennen ließen, wurde die Oberschenkel-

amputation durchgeführt. Schon intraoperativ begann man mit der cytostatischen Therapie, die später mit regelmäßigen Gaben von CYC und VCR fortgeführt wurde. Der Junge erholte sich gut, mehr als ein Jahr lang waren keine Anzeichen für Metastasen oder Rezidive vorhanden. 15 Monate nach der Amputation zeigten sich jedoch, unter cytostatischer Therapie, die ersten Metastasen in der Lunge. Sie wurden 7 Monate später durch zweimalige Thorakotomie, Mittellappenresektion rechts und Unterlappenresektion links, entfernt. Etwa 1/2 Jahr später zeigten die Thoraxaufnahmen eine Verschattung rechts, paramedian. Bei der chirurgischen Entfernung zeigte sich eine Thoraxwandmetastase; histologisch ein polymorphzelliges Sarkom mit Faser - aber keine Osteoibildung. 7 Monate später mußte erneut eine intrathorakale Absiedlung entfernt werden. Gleichzeitig begann der Junge über zunehmende Schmerzen im linken Knie zu klagen. Die Probeexcision aus diesem Bezirk bestätigte den Verdacht auf eine Metastasierung im anderen Bein. Es wurde eine Resektion durchgeführt. In Anbetracht der Tatsache, daß alle diese Metastasen unter konsequenter Cytostatikatherapie aufgetreten waren, wurde jede weitere cytostatische Behandlung abgesetzt. Der Bub ist heute, 3 1/2 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome, mit Zeichen seines Leidens, am Leben.

Fall 41

Sch. Sylvia 7.1.1968

1882/73

Bei dem 5-jährigen Mädchen war den Eltern eine Schwellung am rechten Oberschenkel, etwa 2 cm über dem Kniegelenk, aufgefallen. Nach 14 Tagen erfolgte die Einweisung in die Kinderklinik zur Abklärung der Geschwulst. Das Mädchen war normal entwickelt, in gutem AZ. Die Laborwerte zeigten außer einer erhöhten Aktivität der alkalischen Serumphosphatase keine Auffälligkeiten. Der Tumor am rechten Oberschenkel war hühnereigroß, derb, nicht verschieblich und nicht druckschmerzhaft. Er hatte bereits zur Bewegungseinschränkung im Kniegelenk geführt. Die röntgenologischen und histologischen Untersuchungen sicherten die Diagnose eines osteogenen Sarkoms (auch bei der Nachuntersuchung der damals angefertigten histologischen Schnitte konnte dies 1976 bestätigt werden). Da kein Hinweis für Lungenmetastasen vorhanden war, wurde die Amputation des rechten Beines in Oberschenkelmitte durchgeführt. Postoperativ begann man die cytostatische Therapie mit VCR und CYC. Etwa 4 Wochen nach der Amputation, unter Cytostatikatherapie, traten im Beckenbereich Verschattungen auf. Es wurde deshalb eine Lymphknotenausräumung in der rechten Leiste, paraileacal, paraaortal und retroperitoneal durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Materials bestätigte den Ver-

dacht auf Lymphknotenmetastasen eines Osteosarkoms. 3 - 4 Monate später zeigten sich unter ADM-Medikation die ersten Lungenmetastasen. Daraufhin wurde die Behandlung abgebrochen. Das Mädchen verstarb etwa 7 Monate nach dem ersten Symptom.

Fall 42

B. Martin 23.2.1971

2069/73 i

2446/73 i

Bei dem 2-jährigen Jungen, der sich bis dahin normal entwickelte, entdeckten die Eltern eine Protrusio bulbi des linken Auges. Die zugezogenen Fachärzte für HNO- und Augenkrankheiten konnten die Ursache nicht klären und so wurde der Bub in die Universitätskliniken nach München eingewiesen. Die genaueste Untersuchung erfolgte in der Neurologischen Klinik. Röntgenologisch fand sich eine Destruktion des Keilbeinrückens, eine Verdichtung im Bereich des Orbitadaches und eine Verschattung in der Keilbeinhöhle. Die Hirnszinigraphie zeigte eine kirschgroße Aktivitätsanreicherung links fronto-basal paramedian. In der Carotisangiographie stellte sich ein raumfordernder Prozeß links frontobasal dar. Die Probeexcision ergab ein Ewing-Sarkom. Ein Neuroblastom konnte jedoch differentialdiagnostisch nicht ausgeschlossen werden. Da die Lokalisation des Tumors eine Operation unmöglich machte, Einweisung in

die Kinderklinik zur Cytostatika- und Strahlenbehandlung.
Bei der Aufnahme war der Bub in befriedigendem AZ. Es bestand ein Exophthalmus links, die Pupillen reagierten nicht auf Licht. Die BKS war auf 43 beschleunigt. In der Elektrophorese fand sich ein $\alpha_2$-Globulinerhöhung. Die BKS war auf 43 beschleunigt. Die Werte der Katecholamine im Urin waren normal.
Man begann mit der Strahlenbehandlung und applizierte insgesamt 3910 R auf ein ventrales und laterales Schädelfeld. Gleichzeitig wurden wöchentlich CYC und VCR verabreicht. Der Exophthalmus bildete sich unter der Behandlung leicht zurück und der Bub konnte in befriedigendem Zustand in hausärztliche Kontrolle entlassen werden. Die cytostatische Therapie wurde am Heimatort weitergeführt. Es kam jedoch zu einer Infiltration in das ZNS. Der AZ des Jungen verschlechterte sich und er erlag 8 Monate nach Beginn seinem Leiden.
Fall 43
R. Stefan 5.5.1967
Der Junge klagt erstmals mit etwa 6 Jahren über Schmerzen im rechten Kniegelenk, die im Anschluß an eine leichte Verbrennung in diesem Gebiet aufgetreten waren. Die Beschwerden ließen vorübergehend nach, um sich dann nach einem Sturz von einer Leiter erneut zu verstärken. Der Mutter fiel der hinkende Gang des Kindes auf. Die Haus-

ärztin überwies zum Facharzt für Orthopädie, welcher auf Grund von Röntgenaufnahmen den Verdacht auf einen Knochentumor am Schenkelhals des rechten Femur äußerte und in eine orthopädische Klinik zur Abklärung der Geschwulst einwies.

Die dort durchgeführten angiographischen und szintigraphischen Untersuchungen konnten einen malignen Tumor nicht sicher nachweisen, auch die feingewebliche Untersuchung im Anschluß an eine Probeexcision ergab ein Chondromyxoidfibrom.

Da nun vermeintlich die Gutartigkeit des Tumors nachgewiesen war, wurde der Bub vorerst nach Hause entlassen. Es wurde eine erneute stationäre Aufnahme nach einer Zeit von etwa 8 Wochen vereinbart, bei der die Geschwulst reseziert werden sollte.

Bei der Wiederaufnahme hatte sich eine derbe Geschwulst unter dem rechten Oberschenkelhals gebildet. Röntgenologisch stellten sich nun ausgedehnte osteolytische Veränderungen dar, die bereits die Weichteile infiltriert hatten. Die BKS war mit 20/45 erhöht. Die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase war auf mehr als den doppelten Normwert erhöht.

Nach Vorbestrahlung mit 2000 R wurde erneut eine Probeexcision durchgeführt. Die histologische Untersuchung konnte nun eindeutig ein Osteosarkom bestätigen (bei der Nachuntersuchung der Präparate 1976 wurde die gleiche

Diagnose gestellt). Das Gewebsbild zeigte geringe osteoblastische, dafür aber umso stärkere chondromyxoide und fibrosarkomähnliche Merkmale. Daraufhin wurde das rechte Bein im Hüftgelenk exartikuliert. Nach Ende der Wundheilung wurde das Kind in die Kinderklinik zur cytostatischen Nachbehandlung überwiesen. Man leitete eine ambulante Behandlung mit ADM ein. Bereits kurz nach Beginn der Cytostatikatherapie traten dann Lungenmetastasen auf, deren Wachstum auch durch einen Wechsel der Cytostatika, es wurden CYC und VCR verabreicht, nicht aufzuhalten war. Der Junge verstarb 13 Monate nach Auftreten des ersten Symptoms an Ateminsuffizienz.

Fall 44

S. Efgenie 23.5.1968

1332/74 c

2676/74 c

In der Anamnese des Mädchens fällt auf, daß es im Alter von 15 Monaten wegen eines Weichteilsarkoms über dem rechten Schulterblatt behandelt wurde. Damals wurde excidiert und nachbestrahlt. Die damals verabreichte Dosis ist unbekannt.

In der Folgezeit hatte das Kind bis zum 5.Lebensjahr keine Beschwerden. Dann trat eine Schwellung am rechten Oberarm auf, welche nach Probeexcision als Chondrosarkom angesehen wurde. Da der Tumor ein excessives Wachstum zeigte, außer dem Humerus waren auch die rechte Scapula,

Clavicula und die 2.-3.Rippe rechts betroffen, wurde die Geschwulst für inoperabel angesehen und bestrahlt. Als Folge der Bestrahlung entwickelte sich ein Lymphödem, welches zur Elephantiasis des rechten Armes führte und 8 Monate später dann den Grund für die Aufnahme des Mädchens in die Kinderklinik bildete. Bei der Aufnahmeuntersuchung war das Mädchen in relativ gutem AZ, der ganze rechte Arm war von den Fingern weg riesig aufgetrieben. Im Röntgenbild fand man ausgedehnte Destruktionen im rechten Humerus, mit beginnender Epiphysenlösung. Der Processus coracoideus der rechten Scapula war befallen, ferner Verdacht auf Beteiligung von Clavicula und 2. und 3.Rippe. Trotz des ausgedehnten Lokalbefundes entschloß man sich zur Operation. In einer Sitzung wurden der rechte Arm, Scapula und Clavicula und Teile der 2. und 3. Rippe entfernt. Die histologische Untersuchung der Präparate ergab ein hochgradig anaplastisches Sarkom, mit starken chondroplastischen Anteilen (bei der 1976 durchgeführten Nachuntersuchung der damals angefertigten Präparate konnte spärliche Osteoidbildung in dem Sarkomgewebe nachgewiesen werden, weshalb der Tumor in die Reihe der osteogenen Sarkom eingereiht werden konnte). Postoperativ wurden 2 x CYC und VCR verabreicht. 6 Monate nach der Operation kam das Mädchen erneut zur Aufnahme. Es hatte sich eine Schwellung über dem Sternum gebildet. Der Tumor wurde excidiert und der Defekt mit

Dura gedeckt. Histologisch erwies sich die Absiedlung als Rezidiv des Primärtumors. Röntgenologisch konnten zu diesem Zeitpunkt Lungenmetastasen nicht völlig ausgeschlossen werden. Das Mädchen wurde nicht zur weiteren Behandlung gebracht. Es starb 1 Jahr und 8 Monate nach dem ersten Symptom.

Fall 45

M. Ludwig 8.6.1961

1904/74 i

Bei dem Jungen traten mit 12 Jahren erstmals Beschwerden im distalen Teil des rechten Unterschenkels auf. Mäßige Anstrengung verursachte Schmerzen, es traten flüchtige Schwellungen auf. Einige Monate später wurde er vom Hausarzt in das heimatliche Kreiskrankenhaus eingewiesen. Dort stellte man eine leicht oedematöse, druckempfindliche Schwellung an der Unterschenkelinnenseite fest. Das Röntgenbild zeigte einen flachen Substanzdefekt mit sklerosierter Randzone, corticale Auflockerung mit periostaler Anlagerung im distalen Bereich der rechten Tibia. Es bestanden subfebrile Temperaturen. Die BKS war mit 45 beschleunigt. Man vermutete eine Osteomyelitis und revidierte operativ den Defekt. Die histologische Untersuchung der Operationspräparate ergab eine subperiostale Osteomyelitis mit reaktiver Knochenneubildung und Knochenmarkfibrose. Aus dem Material konnte jedoch kein Erreger gezüchtet werden.

Einige Monate später rezidivierte die Schwellung. Der Bub wurde diesmal in eine orthopädische Klinik eingewiesen, wo man durch Probeexcision einwandfrei ein Ewing-Sarkom diagnostizieren konnte (Diagnose 1976 bei der Nachuntersuchung bestätigt).
Man begann mit der Strahlenbehandlung und applizierte insgesamt 5000 R/HD auf ein Unterschenkelfeld. Kurz nach Ende der Bestrahlung traten jedoch Lungenmetastasen auf. Zur cytostatischen Behandlung wurde der Junge dann in die Kinderklinik überwiesen. Hier wurde zunächst eine ambulante Therapie mit VCR und CYC begonnen, später wechselte man auf ADM über.
Nach einigen Monaten wurde der Bub zur Bestrahlung der Lungenmetastasen stationär aufgenommen. Man verabreichte 1700 R/HD auf ein ventrales und dorsales Lungenfeld, der Hilusbereich wurde mit 2000 R/HD bestrahlt. Gleichzeitig applizierte man auf ein Unterschenkelfeld erneut 5000 R/HD. Die Metastasen bildeten sich unter der Therapie objektiv zurück. Am Unterschenkel trat eine Spontanfraktur auf. Die cytostatische Behandlung wurde mit ADM weitergeführt. Der AZ des Jungen verschlechterte sich jedoch zunehmend, das Metastasenwachstum nahm erneut zu. Der Bub verstarb, 2 Jahre nach Beginn seines Leidens, an den pulmonalen Metastasen.

Fall 46

Sp. Helmut 8.11.1963

081163 (1975/76)

Der Junge, der seit Geburt schwerhörig ist, klagte erstmals kurz vor der Vollendung seines 11.Lebensjahres über Schmerzen im linken Unterschenkel. Eine Röntgenaufnahme zeigte keinen verdächtigen Befund. Durch Medikation des Hausarztes vorübergehende Besserung.

Nach ungefähr 2 Monaten trat dann plötzlich eine Schwellung am linken distalen Unterschenkel auf, die sehr schmerzhaft war. Bei der Aufnahme in eine orthopädische Klinik fand sich ein etwa eigroßer, druckschmerzhafter, pulsierender Tumor im Bereich der Syndesmose am linken distalen Unterschenkel. Röntgenologisch zeigte sich eine Zerstörung der linken fußnahen Tibiadiaphyse. Die Arteriographie bot ein malignitätsverdächtiges Bild. Es erfolgte die Ausräumung des Tumorbezirks. Die histologische Untersuchung der Operationspräparate ergab ein Ewing-Sarkom (diese Diagnose konnte 1976 bei der Nachuntersuchung bestätigt werden). Man bestrahlte mit einer Herddosis von 5000 R den betroffenen Bezirk. Auf die Lunge wurden wegen des Verdachts auf Metastasen 1800 R appliziert.

Anschließend erfolgte die Überweisung in die Kinderklinik zur cytostatischen Therapie.

Man begann zunächst eine ambulante Behandlung mit VCR

und CYC. Während dieser Behandlung entstand über dem rechten Beckenkamm ein Tumor. Bei der Excision stellte er sich als subcutan gelegen heraus und konnte leicht von der Fascie abpräpariert werden. Die histologische Schnellschnittdiagnose wies die Geschwulst als subcutane Metastase des Primärtumors aus. Nach Abschluß der Wundheilung führte man die cytostatische Therapie weiter. Neben CYC und VCR wurde ADM neu in die Kombination aufgenommen.

Die cytostatische Nachbehandlung wird nun im gesamten über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahren geführt. Der Bub ist heute, etwa 2 Jahre nach Beginn seiner Krankheit, ohne nachweisbare Metastase oder Rezidiv.

Fall 47

Sch. Michael 26.3.1960

260360 (1975)

Mit 13 1/2 Jahren klagte der Junge erstmals über Schmerzen im rechten Kniegelenk. Sie waren beim Fußballspielen aufgetreten und verstärkten sich im weiteren Verlauf. Bei der ersten ärztlichen Untersuchung wurde auf Grund eines Röntgenbildes der Verdacht auf einen malignen Tumor im rechten distalen Femur geäußert. Da die Eltern eine Amputation ablehnten, wurde eine lokale en-bloc-resektion durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates ergab ein osteogenes Sarkom. 5 Monate nach der Resektion trat ein Lokalrezidiv auf.

Das Knie schwoll erneut an, die Beweglichkeit war schmerzhaft eingeschränkt. Diesmal waren die Eltern mit einer Amputation einverstanden. Sie wurde 6 Monate nach der ersten Operation durchgeführt. Postoperativ wurden 1800 R auf beide Lungenflügel zur Metastasenprophylaxe appliziert. 1 Monat nach der Amputation wurde mit einer cytostatischen Nachbehandlung mit VCR und CYC begonnen. Im Verlauf dieser Therapie wurden bei regelmäßigen Thoraxkontrollen verdächtige Schatten im rechten Lungenflügel festgestellt. Daraufhin erfolgte sofort die Überweisung in die Kinderklinik zur operativen Entfernung dieser Metastasen. Bei der Aufnahme war der Junge in gutem AZ. Skelettszintigraphisch fand sich eine herabgesetzte Speicherung im Bereich des rechten Hüftgelenks und des rechten Os ilium. Im Bereich der Lunge ließen sich die röntgenologisch nachweisbaren Metastasen nicht bestätigen.

Bei der Thorakotomie wurden der rechte Mittel- und Unterlappen entfernt. Histologisch wurden die Verdichtungen im Lungenparenchym als Metastasen eines geringgradig-differenzierten Osteosarkoms beschrieben. Der Junge erholte sich gut von der Operation und konnte in gutem AZ entlassen werden. Kurze Zeit später zeigten sich jedoch erneut Verschattungen im Lungengewebe. Es wurde keine spezifische Therapie mehr durchgeführt. Der Bub verstarb 27 Monate nach dem ersten Symptom, 10 Monate nach der Thorakotomie.

Fall 48

R. Bernd 7.6.1967

070667 (1975/76)

Der Junge klagte mit 8 Jahren erstmals über Schmerzen im rechten Arm. Erst einige Monate später soll, nach Angaben der Eltern, eine Schwellung über der rechten vorderen Brustwand aufgetreten sein, die dann den Grund für die Einweisung in die Kinderklinik bildete. Bei der Aufnahme war der Bub in gutem AZ und EZ. Bis auf den Lokalbefund keine Auffälligkeiten. Im Röntgenbild stellten sich ausgedehnte Destruktionen im Bereich der 5.Rippe dar, außerdem unregelmäßige Weichteilverschattungen. Durch Schnellschnitt wurde während der Operation die Diagnose eines Ewing-Sarkoms gesichert. In der gleichen Sitzung wurde die Resektion des betroffenen Bezirks mit anschließender Thorakoplastik durchgeführt. Postoperativ wurde mit der cytostatischen Behandlung, die aus einer Kombination von CYC, VCR und ADM besteht, begonnen. Sie wird im Moment noch fortgesetzt. Einige Wochen nach der Operation wurde das betroffene Areal nachbestrahlt. Der Bub war bei der letzten Kontrolle, 9 Monate nach der Operation, ohne wesentliche Beschwerden bei guter Gesundheit, insbesondere kein Anhalt für Metastasen.

Fall 49

B. Lothar 23.8.1961

230861 (1976)

Der 14-jährige Bub, aktiver Eishockeyspieler, klagte erstmals mit 14 Jahren über Schmerzen in der rechten Wade. Einige Wochen später stellten sich Sensibilitätsstörungen am rechten Fuß ein, so daß der Junge öfters stolperte. Der Hausarzt äußerte den Verdacht auf einen malignen Knochentumor und wies in die Kinderklinik zur Klärung der Diagnose ein.

Das Kind war bei der Aufnahme in gutem AZ. Das rechte Knie war in seiner Beweglichkeit eingeschränkt, der Tibiakopf schien geschwollen, die Leistenlymphknoten waren tastbar vergrößert. Röntgenologisch fand sich ein Defekt in der proximalen Metaphyse der rechten Fibula, die nach Sitz und Mophologie auf ein Osteosarkom hindeutete. Da Thoraxaufnahmen keinen Anhalt für Lungenmetastasen boten und die Schnellschnittuntersuchung im Anschluß an die Probeexcision den Verdacht eines Osteosarkoms bestätigten, wurde in der gleichen Sitzung das rechte Bein im distalen Drittel des Femurs abgesetzt. Schon intraoperativ begann man mit der cytostatischen Therapie, die bis heute mit einer Kombination von CYC, VCR, ADM und HDMTX fortgeführt wird.

5 Monate nach der Amputation zeigten sich erste Verschattungen in der Lunge, die sich bis jetzt jedoch nicht

vergrößert haben. Es bleibt abzuwarten, ob es sich um Metastasen handelt. Der Gesundheitszustand des Jungen war bei den letzten Kontrollen, 7 Monate nach der Amputation, zufriedenstellend.

Fall 50

W. Frank 27.6.1961

2706 (1976)

Der Junge klagte erstmals mit etwa 12 Jahren über Schmerzen im linken Unterschenkel, die erstmals nach einer Sportverletzung aufgetreten waren. Es wurde eine Röntgenaufnahme angefertigt, die Diagnose lautet: Hämatom. Im Laufe des folgenden Jahres trat eine Schwellung auf, die dann den Verdacht auf einen Knochentumor erweckte. In der Probeexcision, die histologisch die Diagnose "Osteosarkom" sichern konnte, wurde versucht, den gesamten Tumorbezirk auszuräumen. Im Anschluß daran wurde der Unterschenkel bestrahlt. Nach einigen Monaten der Beschwerdefreiheit rezidivierte der Tumor jedoch, so daß, 1 Jahr nach der Excision das betroffene Bein amputiert werden mußte. Postoperativ wurde mit der cytostatischen Behandlung mit ADM begonnen. Noch während der ADM-Medikation, 3 Monate nach der Amputation, manifestierten sich verdächtige Rundschatten in der Lunge. Daraufhin Verlegung in die Kinderklinik zur operativen Entfernung dieser Metastasen.

Es wurde eine Probethorakotomie durchgeführt, bei der

sich jedoch zeigte, daß die Metastasierung in beiden Lungenflügeln schon zu weit fortgeschritten war, um eine operative Entfernung der Lungenmetastasen noch sinnvoll erscheinen zu lassen. Der Junge erholte sich gut von dem Eingriff. Er wurde weiter zytostisch behandelt, erlag jedoch 1 1/2 Jahre nach dem ersten Symptom seinem Leiden.

Fall 51

K. Gabi 4.2.1963

040263 (1976)

Das 13-jährige Mädchen klagte erstmals nach einem geringfügigen Trauma, das sie beim Turnen erlitten hatte, über Schmerzen im linken Kniegelenk. Nach einigen Wochen wurden die Schmerzen stärker und als sich eine leichte Schwellung bemerkbar machte, wurde sie erstmals dem Hausarzt vorgestellt. Dieser äußerte anhand von Röntgenaufnahmen den Verdacht auf einen Knochentumor und überwies in die Kinderklinik. Bei der Aufnahme war das Mädchen in gutem AZ. Unterhalb des linken Knies fand sich eine leichte Schwellung, die Haut über dem Tumor war im Vergleich zur Umgebung erwärmt. Sonst keine Auffälligkeiten. Im Röntgenbild sah man fleckige destruktive Veränderungen im proximalen Tibiaanteil links, mit Unterbrechung der Corticalis und dem sog. "Sunburst-Phänomen". Szintigraphisch konnte ein Befall der Tibia über die Epiphysenlinie hinaus nachgewiesen werden.

Thorax o.B. Nachdem die Schnellschnittuntersuchung im Anschluß an die Probeexcision ein Osteosarkom mit starker Osteoidbildung ergab, wurde in der gleichen Sitzung das linke Bein handbreit über dem linken Knie amputiert. Der postoperative Heilungsprozeß gestaltete sich wegen einer Stumpfosteomyelitis schwierig. Es waren eine Wundrevision und eine Nachamputation nötig. Postoperativ wurde mit der cytostatischen Kombinationstherapie aus CYC, VCR, ADM und HDMTX begonnen, die zur Zeit noch durchgeführt wird. Das Mädchen ist heute, 10 Monate nach dem ersten Symptom in guter Verfassung, ohne Zeichen des Grundleidens.

Fall 52

R. Eric 12.6.1965

120665 (1976)

Der Junge klagte erstmals mit 9 1/2 Jahren über eine Schwäche im linken Knie. Die Beschwerden wurden lange Zeit bagatellisiert. Erst als eine Schwellung auftrat und der Bub stärkste Schmerzen angab, kam er in ärztliche Behandlung. Es wurde durch Röntgenaufnahmen und Probeexcision die Diagnose eines osteogenen Sarkoms im distalen Bereich des linken Femur gesichert. Da keine Lungenmetastasen nachweisbar waren, wurde das Bein sofort amputiert. Es folgte eine cytostatische Nachbehandlung, bei der in 4-wöchigem Abstand ADM, CYC und VCR gegeben wurde. 5 Monate nach der Amputation wurden

die Cytostatika abgesetzt. Bei Kontrollen 2 Monate später fanden sich bereits multiple Lungenmetastasen. Es wurde versucht, das Metastasenwachstum mit MTX und VCR zu stoppen. Das Kind wurde dann von den Eltern in eine Spezialklinik für Krebsbehandlung verlegt, von wo es einige Wochen später als Notfall in die Kinderklinik eingeliefert werden mußte. Durch die Metastasen war es zur Pneumonie gekommen. Der Junge war in schlechtem Zustand. Er war zyanotisch und tachycard. Röntgenologisch zeigten sich multiple Metastasen in beiden Lungenflügeln. Durch Antibiotikagabe konnte die Pneumonie beherrscht werden, der Bub erholte sich allmählich und so konnte in Anbetracht der guten psychischen Lage des Kindes die cytostatische Therapie weitergeführt werden. Es wurde CYC verabreicht und ein Termin zur Weiterbehandlung in der onkologischen Sprechstunde des Hauses vereinbart. Der Junge verstarb jedoch kurze Zeit später, 3 Jahre nach Beginn seiner Krankheit.

Fall 53

Z. Ingrid 17.6.1962

170662 (1976)

Das Mädchen klagte im Alter von 13 1/2 Jahren über Schmerzen im rechten Knie. Es wurde der Verdacht auf eine Bänderzerrung geäußert und mehrmals geröntgt, wobei sich jedoch kein pathologischer Befund erheben ließ. Einige Wochen später traten Schmerzen im rechten Hüft-

gelenk auf, gleichzeitig entstand eine Schwellung im schmerzhaften Gebiet. Röntgentomogramme zeigten nun Knochendestruktionen, die den Verdacht auf einen malignen Knochentumor nahelegten. Die Probeexcision brachte die endgültige Diagnose: Chondrosarkom der rechten Beckenschaufel und des rechten Hüftgelenks. Da der Tumorbezirk für eine Operation schlecht zugänglich erschien, versuchte man mit Bestrahlung das rasch progrediente Wachstum des Tumors zu bremsen. Es wurden 6600 R auf ein ventrales und 6400 R auf ein dorsales Feld appliziert. Die Strahlenbehandlung zeigte kaum eine Wirkung auf den Knochenprozeß, vielmehr kam es zu einer lokalen Tumorprogredienz. Daraufhin wurde das Mädchen in die Kinderklinik mit der Bitte um cytostatische Therapie überwiesen.

Bei der Aufnahme war das Kind in sehr reduziertem AZ, es hatte sich ein riesiger Tumor über der rechten Hüfte gebildet, die Beweglichkeit im Hüftgelenk war aktiv und passiv stark eingeschränkt. Die BKS war mit 62 stark beschleunigt. Die Nachuntersuchung der leihweise überlassenen Präparate bestätigte ein peripheres Chondrosarkom. Da Chondrosarkome kaum strahlen- oder cytostatikasensibel sind, wurde eine alleinige cytostatische Behandlung als sinnlos abgelehnt. Als die Szintigraphie die ganze Ausdehnung des Prozesses sichtbar machte, wurde auch eine Hemipelvektomie verworfen. Es

wurde nur symptomatisch behandelt und das Kind mit infauster Prognose nach Hause entlassen.

Fall 54

M. Anneliese 25.12.1965

251265 (1976)

Das 10 1/2-jährige Mädchen klagte erstmals etwa 3 Monate vor der Aufnahme in die Kinderklinik über Schmerzen im linken Kniegelenk. Etwa 6 Wochen später wurde eine Schwellung an der gleichen Stelle bemerkt. Die Röntgenaufnahmen zeigten einen destruktiven Prozeß im linken Tibiakopf, der als juvenile Knochencyste angesprochen und entsprechend behandelt wurde. Man räumte den Herd aus und füllte den Defekt mit homologer Spongiosa. Bei der histologischen Untersuchung der Operationspräparate stellt sich jedoch ein gering differenziertes osteogenes Sarkom dar. Daraufhin wurde in einer Strahlenklinik eine Behandlung begonnen, die jedoch nach kurzer Zeit abgebrochen wurde. Man verlegte das Kind in die Kinderklinik zur Amputation.

Bei der Aufnahme war das Mädchen in gutem AZ. Im Bereich der Excisionswunde fanden sich multiple Sensibilitätsstörungen. Sonst keine Auffälligkeiten. Da der Befund histologisch gesichert und sich sowohl röntgenologisch als auch szintigraphisch keinerlei Metastasen nachweisen ließen, wurde das Bein 15 cm proximal des Kniegelenksspalts amputiert. Der postoperative Verlauf war zufrieden-

stellend. Noch am Tage der Operation begann man mit der cytostatischen Nachbehandlung, die zur Zeit mit CYC, VCR, ADM und HDMTX durchgeführt wird. Das Mädchen ist heute, etwa 1 1/2 Jahre nach dem ersten Symptom, rezidiv- und metastasenfrei.

Fall 55

L. Ambros 7.12.1962

071262 (1976)

Der 13 1/2-jährige Junge hatte schon seit über einem Jahr Schmerzen im linken Knie. Die Beschwerden wurden lange, auch vom Hausarzt, bagatellisiert. Etwa eine Woche vor der Aufnahme in die Kinderklinik kam es nach einem Sturz vom Fahrrad zu einer Spontanfraktur. Die Röntgenaufnahmen zeigten neben der Fraktur einen völlig destruierten linken distalen Femur, die Corticalis war auf weiten Gebieten völlig zerstört. Daraufhin erfolgte die Einweisung in die Kinderklinik. Bei der Aufnahme war der Junge in gutem AZ. Außer dem Lokalbefund und einer auf 36 erhöhten Blutsenkung keine Auffälligkeiten. Die Probeexcision bestätigte die Verdachtsdiagnose eines Osteosarkoms. In der Gewebeprobe zeigten sich neben den osteoblastischen auch chondroblastische Anteile. Da die Thoraxaufnahmen keinen Anhalt für Metastasen boten, wurde der linke Femur in Schaftmitte abgesetzt. Eine Stumpfosteomyelitis gestaltete den postoperativen Heilungsverlauf schwierig. Die cytostatische Therapie mit CYC,

VCR, ADM und HDMTX wurde bereits in die Wege geleitet. Der Junge ist heute, 2 Monate nach der Amputation, ohne Zeichen der Grundkrankheit.

Fall 56

B. Hubert 17.5.1957

170557 (1976)

Die Anamnese des heute 19-jährigen ist lang.

Von 1968 bis 1971 wurde er in der Kinderklinik wegen eines Morbus Hodgkin Stad. II behandelt. Damals wurden 5100 R auf ein rechtes Halsfeld, 6000 R auf ein linkes Halsfeld und 5000 R auf ein rechtes Axillarfeld verabreicht. 1970 wurde er mit Endoxan cytostatisch behandelt.

1970 trat eine idiopathische Trombozytopenie (Morbus Werlhof) auf, die in Schüben immer wieder Thrombozytenwerte von 20000 - 100000 zeigte. Deshalb wurde im Mai 1976 eine Splenektomie durchgeführt, die jedoch im Bezug auf die Thrombozytenwerte keinen befriedigenden Erfolg brachte. Im Laufe dieses stationären Aufenthalts klagte der junge Mann erstmals über Schmerzen im rechten Arm. Dies wurde zunächst für eine Folge der Operationslagerung gehalten. Einige Wochen später, als bei einer Kontrolle die Beschwerden nicht nachgelassen hatten und sich eine deutliche Armheberschwäche bemerkbar machte, wurde eine Röntgenaufnahme angefertigt. Diese zeigte eine völlige Destruktion des Humerushalses

mit wabig-cystischer Veränderung des gesamten Humeruskopfes. Die Corticalis war bis zur Schaftmitte aufgelockert und abgehoben. Die Scapula zeigte Veränderungen in der Schultergelenkspfanne, am Acromion und am Processus coracoideus. Der laterale Anteil der rechten Clavicula war nicht sicher befallen. Es wurde eine Probeexcision vorgenommen.

Die histologische Zuordnung bereitete zunächst Schwierigkeiten. Es bot sich ein hochgradig pleomorphes Gewebsbild. Nur schwer gelang es, in einigen Anteilen des Tumors Osteoidbildung nachzuweisen, welche das Sarkom als osteogenes Sarkom auswiesen. Da röntgenologisch keine Lungenmetastasen nachzuweisen waren, wurde der rechte Arm mit Scapula und Clavicula entfernt. Eine cytostatische Nachbehandlung ist geplant. Der junge Mann ist heute, 1 Monat nach der radikalen Operation, in befriedigendem Zustand.

Fall 57

C. Fortunata 7.12.1963

071263 (1976)

Das Mädchen klagte erstmals mit etwa 12 1/2 Jahren über Schmerzen im linken Knie. Der Hausarzt wies das Kind in die orthopädische Klinik ein, wo eine Coxitis links vermutet wurde. Das Bein wurde durch einen Beckengips ruhiggestellt. Nach 3 Wochen trat plötzlich eine akute Verschlechterung des Befindens ein. Das Kind bekam hohes

Fieber und die BKS erreichte Werte von 75/110. Daraufhin Verlegung in die medizinische Klinik. Dort stellte man röntgenologisch eine destruktive Auflösung der Knochenstruktur im Bereich des linken Schambeinastes fest. Die umgebenden Weichteile waren bereits infiltriert, es bestand der Verdacht auf eine pathologische Fraktur. Szintigraphie und Computertomographie bestätigten die Befunde. Die Probeexcision sicherte die Diagnose Ewing-Sarkom. Im Thoraxröntgenbild kein Anhalt für Metastasen. Zur Bestrahlung und Cytostatikabehandlung wurde das Mädchen in die Kinderklinik verlegt. Bei der Aufnahme war das Kind in reduziertem AZ, es fand sich eine Schwellung über den mittleren Anteilen des linken Os pubis. Laufen oder Stehen waren unmöglich. Die BKS war mit 70/115 immer noch stark erhöht. Die Kontrolle der Katecholamine ergab Normwerte. Es wurde ein Stützkorsett angepaßt, um der Patientin das Laufen zu ermöglichen. Mit Bestrahlung und cytostatischer Therapie wurde inzwischen begonnen.

Fall S 1

W. Renate 6.1.1944

416/55 c

Mit 11 Jahren klagte das Mädchen, das sich bis dahin normal entwickelt hatte, über Schmerzen im linken Kniegelenk. Einige Wochen später trat zusätzlich eine geringe Schwellung an der Oberschenkelinnenseite im Knie-

gelenksbereich auf, die auch durch Einreibungen und Wärmeapplikation nicht zurückging. 2 Monate später, bei der stationären Aufnahme fand sich eine abgrenzbare, harte, druckschmerzhafte Geschwulst oberhalb der Kniegelenksachse. Das Röntgenbild zeigte im Bereich des Condylenmassivs eine grob-radiäre-streifige Spongiosazeichnung. Nach weiteren 2 Wochen war die distale Metaphyse völlig verschattet, die Spongiosastruktur war völlig aufgehoben, es zeigte sich eine Weichteilbeteiligung in Form von kleinfleckig konfluierenden Schatten. Der Verdacht auf ein Knochensarkom erhärtete sich. Da zu befürchten war, daß eine Probeexcision den Erfolg einer Bestrahlung gefährden könnte, wurde darauf verzichtet. Man begann sofort mit der Strahlenbehandlung. Das Tumorwachstum schien zunächst zum Stillstand zu kommen.

6 Monate nach Auftreten der ersten Symptome ließen sich dann jedoch massive Verschattungen in beiden Lungenunterfeldern nachweisen, denen das Kind kurze Zeit später erlag.

Fall S 2

Sch. Bernhard 7.4.1949

1607/57 c

Der 8-jährige Junge begann im Anschluß an Gartenarbeiten, bei denen er sich sehr angestrengt haben soll, über Schmerzen im linken Oberarm zu klagen. 8 Tage später

kam eine Druckschmerzhaftigkeit im Bereich des linken Schultergelenks dazu. 2 Wochen später wurde anhand einer Röntgenaufnahme der Verdacht auf einen malignen Knochentumor ausgesprochen. Es zeigten sich osteolytische Herde im Bereich der Epiphysenfuge. Es konnte differential-diagnostisch nicht sicher geklärt werden, ob es sich um ein Chondrosarkom, ein osteolytisches Osteosarkom, einen braunen Tumor oder ein Chondrom handelt. Um den Erfolg der Bestrahlung nicht zu gefährden, wurde auf eine PE verzichtet. In 25 Sitzungen wurden 5500 R verabfolgt. Danach Entlassung nach Hause. Bei einer Röntgenkontrolle 4 Wochen später konnte man eine deutliche Konsolidierung des osteolytischen Prozesses und keinerlei Anhalt für Lungenmetastasen feststellen. Der Junge entwickelte sich in der Folgezeit gut und blieb beschwerdefrei.
Nach Auskunft der Mutter lebt er heute, 19 Jahre nach dem ersten Symptom, ohne Zeichen der damaligen Erkrankung.

Fall S 3
St. Johanna 11.3.1953
1405/62 c

Bei dem Mädchen, das sich normal entwickelt hatte, traten mit 9 Jahren plötzlich Schmerzen im linken Oberschenkel auf. 2 Wochen später begann das Kind zu hinken. Eine Röntgenaufnahme ergab einen "kleinen Schatten". In der Folgezeit war das Kind ständig müde und verlor

an Gewicht.
Bei der Aufnahme in die Kinderklinik lag die BKS bei 36. Der linke Oberschenkel war geschwollen und stark druckschmerzhaft. Im Röntgenbild vermutete man ein Knochensarkom, aller Wahrscheinlichkeit nach ein Ewing-Sarkom. Um den Erfolg der Strahlenbehandlung nicht zu gefährden, wurde auf eine PE verzichtet. Man begann eine Bestrahlung, bei der insgesamt 5000 R verabreicht wurden. Die Befunde verbesserten sich deutlich.
Nach Auskunft der Mutter lebt das Mädchen heute, 14 Jahre nach der Behandlung, ohne Zeichen seiner Krankheit.

Fall S 4

W. Martina 9.10.1968

69/73 c

1915/73 c

812/74 c

2779/74 c

091068 (1975/76)

Das 4-jährige Mädchen brach im September 1972 plötzlich beim Spazierengehen zusammen. Von da an klagte das Kind über Schmerzen in der distalen Tibia rechts. Die Röntgenaufnahmen waren stark sarkomverdächtig. Es wurde eine Excision des Defektes durchgeführt. Die Histologie zeigte starke Verdachtsmomente für ein osteogenes Sarkom. Daraufhin Überweisung in die Kinderklinik. Man nahm eine Probeexcision vor. Im histologischen Bild fanden sich große

endothelialsierte Hohlraumbildungen, die mit Blut ausgefüllt waren. In der Wandung waren reichlich Riesenzellen vom Typus derer, der Riesenzellgeschwülste des Skeletts, nachweisbar. Daneben waren in unterschiedlicher Dichte auch kleinere Zellen mit rundlichen oder spindeligen Kernen zu erkennen, die z.T. hyperchromatisch waren und Mitosen aufwiesen. Obwohl auf Grund der relativ hohen Mitoserate und des Nachweises von Osteoid bereits erhebliche Bedenken bezüglich der Dignität des Tumors bestanden, verhielt man sich zunächst abwartend. Es wurde eine Teilresektion der Tibia durchgeführt. 5 Monate später trat ein Rezidiv auf. Es wurde nun in Zusammenarbeit mit Prof. Ühlinger, Zürich, die Diagnose einer aneurysmatischen, mit zumindest lokal aggressivem Wachstum, gestellt. Es wurde eine Unterschenkelamputation durchgeführt. Im weiteren Verlauf waren noch 2 Nachamputationen zur Konsolidierung der Stumpfverhältnisse nötig. Postoperativ wurde cytostatisch mit VCR und CYC behandelt. Im Juni 1973, 2 Jahre nach der Amputation wurden im Thoraxröntgenbild Verschattungen im rechten Lungenmittellappen festgestellt, die sich jedoch bei einer erneuten Kontrolle im Dezember 1975 nicht mehr nachweisen ließen. Das Mädchen ist heute bei gutem Gesundheitszustand, ohne Zeichen von Rezidiv oder Metastasen.

Epikritisch handelte es sich nach Ansicht von Prof. Schauer, heute Göttinger (in: "Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Prozesse" - Verhandlungen der deutschen Gesellschaft Pathologie 58, S. 249-288, 1974) um ein sog. teleangiektatisches Knochensarkom, das zunächst das Bild einer aneurysmatischen Knochencyste vorgespiegelt hatte. Die Möglichkeit, daß eine maligne entartete aneurysmatische Knochencyste vorliegt, ist seiner Meinung nach gering, da diese bei den bisher beobachteten Fällen in der Regel nur nach Bestrahlung auftrat.

Fall S 5

R. Marcel 26.1.1963

260163 (1975/76)

Der Junge klagte etwa mit 12 Jahren über Schmerzen im rechten Oberschenkel. 2 Wochen später kam es dann beim Ballspielen ohne adäquates Trauma zu einer Spontanfraktur des rechten Oberschenkels. Die Röntgenaufnahmen, die nach der Fraktur angefertigt wurden, zeigten ausgedehnte osteolytische Veränderungen im mittleren Drittel des rechten Femur. Die Femoralisangiographie zeigte das Bild eines malignen osteogenen Tumors. Die bei der Reponation der Fraktur entnommenen Gewebsproben zeigten im histologischen Bild kleine chromatindichte spindelkernige Zellen, wie bei einem Ewing-Sarkom. Häufig jedoch auch größere Zellen mit blassem eosinrotem Zytoplasma sowie gelegentlich zwischen diesen Zellen fein-

fädiges blaß-eosinrotes Material. Rosetten und Nekrosen waren ebenfalls nachzuweisen (Path. Inst. der Universität München). Die Differentialdiagnose zwischen einem Ewing-Sarkom und Metastasen eines Neuroblastoms konnte nicht mit letzter Sicherheit getroffen werden. Bei der Aufnahme in die Kinderklinik war der Bub in gutem AZ. Die Fraktur war nach Excision des befallenen Knochenstücks mit einer Palcosverbundosteosynthese versorgt worden. Die BKS war mit 52/75 erhöht. die Katcholaminausscheidung lag im Normbereich. Man ging deshalb von der Annahme eines Ewing-Sarkoms aus und begann mit Strahlen- und Cytostatikabehandlung. Es wurde eine Herddosis von 5000 R auf ein Oberschenkelfeld verabreicht. Cytostatisch behandelte man mit VCR und CYC.
Da die Diagnose weiterhin zweifelhaft erschien, wurden die Präparate Prof. Remagen, Zürich vorgelegt, der ein Chondromyxoidfibrom, also einen Tumor benignerer Art diagnostizierte. Die cytostatische Therapie wurde deshalb abgesetzt.
Der Bub ist heute, 1 1/2 Jahre nach der Fraktur bei guter Gesundheit. Bisher fand sich kein Anhalt für ein Rezidiv oder eine Metastasierung.

3. Die Häufigkeit der primär malignen Knochentumoren in der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Aus den Hauptbüchern der Jahre 1947-1974 der chirurgischen und pädiatrischen Abteilung des Hauses und aus den Angaben der Klinikverwaltung für die Zeit vom 1.1.1975 - 31.8.1976 ergeben sich folgende Zahlen:

| | | |
|---|---|---|
| Chirurgische Abteilung (1947-1974) ..... | 57.659 | stat.Aufn. |
| Pädiatrische Abteilung (1947-1974) ..... | 75.503 | " " |
| Beide Abteilungen (1975) ..... | 5.771 | " " |
| Beide Abteilungen (1.1.-31.8.1976) ..... | 4.011 | " " |
| Ges.: | 142.944 | stat.Aufn. |

1) Gesamtzahl der stationären Aufnahmen in beiden Abteilungen des Hauses (1947-31.8.1976): 142.944

2) Gesamtzahl der Fälle, die in diesem Zeitraum als primär maligne Knochentumoren diagnostiziert wurden: 78 Fälle

$$\text{Häufigkeit} = \frac{78}{142.944} = 0{,}0005 = 0{,}5 \text{ Promille}$$

Da Kinder mit primär malignen Knochentumoren im Laufe der Behandlung meist mehrmals stationär aufgenommen werden (Kontrollen, cytostatische Behandlung u.a.) ergeben sich, legt man die Zahl der stationären Aufnahmen der Patienten mit Malignomen des Knochens zugrunde, andere Zahlen.

1) Gesamtzahl der stationären Aufnahmen in beiden Abteilungen des Hauses (1947 - 31.8.1976): 142.944

2) Angenäherte Zahl der stationären Aufnahmen von 78 Patienten mit primär malignen Knochentumoren in diesem Zeitraum: 220

$$\text{Häufigkeit} = \frac{220}{142944} = 0{,}001 = 1 \text{ Promille}$$

4. Die Verteilung der verschiedenen histologischen Klassen

Wie oben erwähnt, wurden alle 68 Fälle, deren Daten vollständig zur Verfügung standen, mit Prof.P.Meister (Pathologisches Institut der Universität München) besprochen. In 40 Fällen konnten die ursprünglich angefertigten Präparate erneut begutachtet werden. Das Material dieser Präparate stammte:

1) von Probeexcisionen
2) von Excisionen oder Resektionen
3) von Amputationen
4) von resezierten Metastasen des Primärtumors.

In den verbleibenden 28 Fällen war man auf Befundberichte aus anderen pathologischen Instituten und Daten aus Anamnese, Klinik und Verlauf angewiesen.

Als Grundlage der histologischen Einteilung wurde die von der WHO 1972 veröffentlichte Klassifikation der Knochentumoren verwendet (SCHAJOWITZ et.al. 1972).

3 Fälle mußten wegen fehlender histologischer Sicherung der Diagnose ausgeschieden werden (S 1 - S 3).
Bei 6 Fällen konnte aufgrund von histologischem oder klinischem Bild und Verlauf eine Knochengenese des Tumors nicht mit Sicherheit bestätigt werden.
Es handelt sich hierbei:

1) Um einen Fall, der bei der Nachuntersuchung mehr als Rhabdomyosarkom oder embryonales Sarkom imponierte, denn als undifferenziertes osteogenes Sarkom.

2) Um 2 Fälle von Retikulumzellsarkom des Knochens, bei denen die Differentialdiagnose zum malignen Lymphom nicht entschieden werden konnte.

3) Um einen Fall von Knochensarkom, bei dem ein Neuroblastom nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

4) Um 2 Fälle von Tumoren im Gesichts-Kiefer-Bereich, die ihren Ausgang vermutlich von Weichteilen nahmen und erst sekundär in den Knochen penetrierten.

Ferner wurden 2 Fälle, deren Dignität bis heute nicht einwandfrei geklärt werden konnte, abgesondert (S 4 - S 5). Es verblieben 57 Fälle.

Tabelle 1 zeigt die Verteilung auf die einzelnen histologischen Klassen, die Zahl der Fälle, deren Präparate begutachtet werden konnten sowie die Zahl der Fälle, die bei der Nachuntersuchung in eine andere histologische Gruppe eingeordnet wurden.

| | OSTEO-SARKOM | PAROSS. SARKOM | CHONDRO-SARKOM | EWING-SARKOM | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| ZAHL DER FÄLLE | 28 | 2 | 1 | 26 | 57 |
| % VON N ( = 57 ): | 49% | 3% | 1% | 45% | 100% |
| MIT HISTOLOGISCHEM PRÄPARAT | 21 | 1 | 0 | 16 | 38 |
| OHNE HISTOLOGISCHES PRÄPARAT | 7 | 1 | 1 | 10 | 19 |
| IN NEUE GRUPPE EINGEORDNET | 5 | 1 | 0 | 12 | 18 |

Tab.1: Verteilung der Fälle auf die einzelnen histologischen Gruppen, die Zahl der Fälle, deren histologische Präparate nachuntersucht wurden, Zahl der Fälle, die bei der Nachuntersuchung einer anderen histologischen Gruppe zugeordnet wurde.

Aufstellung 3 gibt einen Überblick über frühere und jetzige Diagnose der neu eingruppierten Fälle:

Aufstellung 3:

| Jetzige Diagnose | Frühere Diagnose | |
|---|---|---|
| 1) Osteosarkom | Polymorphzelliges Sarkom: | 3 Fälle |
| | Chondrosarkom: | 2 Fälle |
| 2) Parossales Sarkom | Osteosarkom: | 1 Fall |
| 3) Ewing-Sarkom | Rundzellensarkom: | 4 Fälle |
| | Kleinzelliges Sarkom: | 1 Fall |
| | Retikuläres Sarkom: | 3 Fälle |
| | Sarkomatöser Tumor: | 1 Fall |
| | Myxo-Fibro-Osteom: | 1 Fall |
| | Osteosarkom: | 1 Fall |
| | Lokal bösartiges Sarkom: | 1 Fall |

2/3 der Fälle wurden nachuntersucht (38 von 57).

In der Gruppe der Osteosarkome wurde versucht, die Veränderungen bezüglich der geweblichen Ausdifferenzierung genauer zu beschreiben. Es wurden 3 Differenzierungsgrade postuliert:

Grad I: starke Osteoidbildung

Grad II: mäßige Osteoidbildung

Grad III: spärliche Osteoidbildung

Weiter wurde auf das Vorkommen von

1) Teleangiektatischen Bildungen und

2) Riesenzellen

geachtet.

Von den 21 Präparaten, die sich bei der Nachuntersuchung als Osteosarkome erwiesen, konnten 19 näher beschrieben werden. In 2 Fällen war durch massive Vorbestrahlung eine genauere Beurteilung des Gewebes unmöglich.

Aufstellung 4 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Differenzierungsgrade sowie über das Vorkommen von Riesenzellen und teleangiektatischen Bildungen.

Aufstellung 4:

| | |
|---|---|
| Gesamtzahl der beurteilten Präparate ..... | 19 |
| Davon: Differenzierungsgrad I: ..... | 4 Fälle |
| " II: ..... | 4 " |
| " I + II: ..... | 8 " |
| " III: ..... | 11 " |
| Teleangiektatische Bildungen: ..... | 4 " |
| Riesenzellen: ..... | 4 " |

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der einzelnen histologischen Klassen sowie die Geschlechtsverteilung.

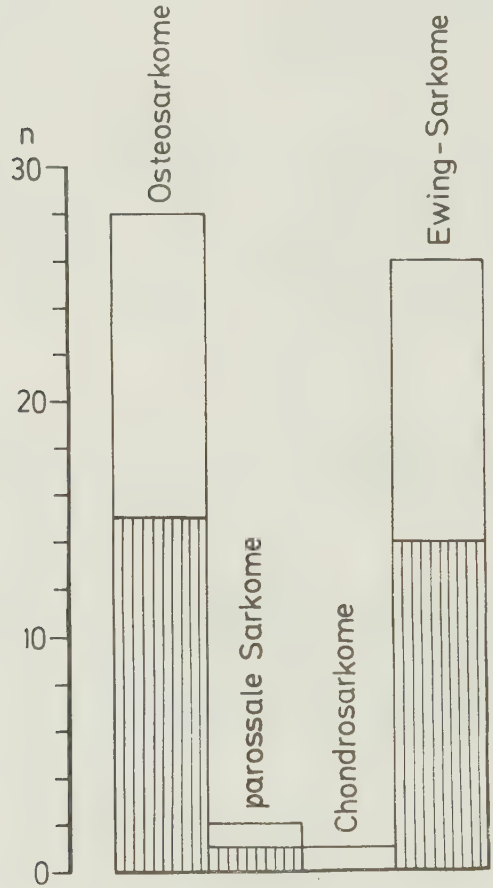


Abb.2: Häufigkeit der einzelnen histologischen Klassen - Geschlechtsverteilung

Männlich  Weiblich

5. Die Geschlechtsverteilung

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Geschlechtsverteilung sowie die Relation Männlich : Weiblich.

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING - SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| MÄNNLICH ♂ | 15 | 1 | 0 | 14 | 30 |
| WEIBLICH ♀ | 13 | 1 | 1 | 12 | 27 |
| GESAMT | 28 | 2 | 1 | 26 | 57 |
| MÄNNLICH : WEIBLICH ♀ : ♂ | 1,15:1 | 1:1 | 0:1 | 1,16:1 | 1,11:1 |

Tab.2: Geschlechtsverteilung - Relation Männlich:Weiblich

6. Die Altersverteilung

Es wurden folgende Daten verwendet:

1) Alter des Patienten zum Zeitpunkt des ersten Symptoms

2) Alter des Patienten zum Zeitpunkt des 1.Arztbesuches

3) Alter des Patienten zum Zeitpunkt der endgültigen Diagnosestellung.

Daraus errechnete sich

A 1 = Anamnesezeit 1 = Zeitraum zwischen erstem Symptom und erstem Arztbesuch.

A 2 = Anamnesezeit 2 = Zeitraum zwischen erstem Arztbesuch und endgültiger Diagnose eines malignen Knochentumors

A 3 = Anamnesezeit 3 = A 1 + A 2 = Zeitraum zwischen erstem Symptom und endgültiger Diagnosestellung

(was in den meisten Fällen dem Beginn der spez.Therapie gleichkommt)

4) Alter des Patienten zum Zeitpunkt der ersten Aufnahme in die Klinik

Die Altersspannen reichten (zum Zeitpunkt des 1.Symptoms)

1) Osteosarkom: 4 2/12 J. - 19 0/12 J.

2) Ewing-Sarkom: 4/12 J. - 15 6/12 J.

3) Insgesamt: 4/12 J. - 19 0/12 J.

Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung z.Ztpkt. des 1.Symptoms für Osteosarkom und Ewing-Sarkom getrennt (mit Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung).

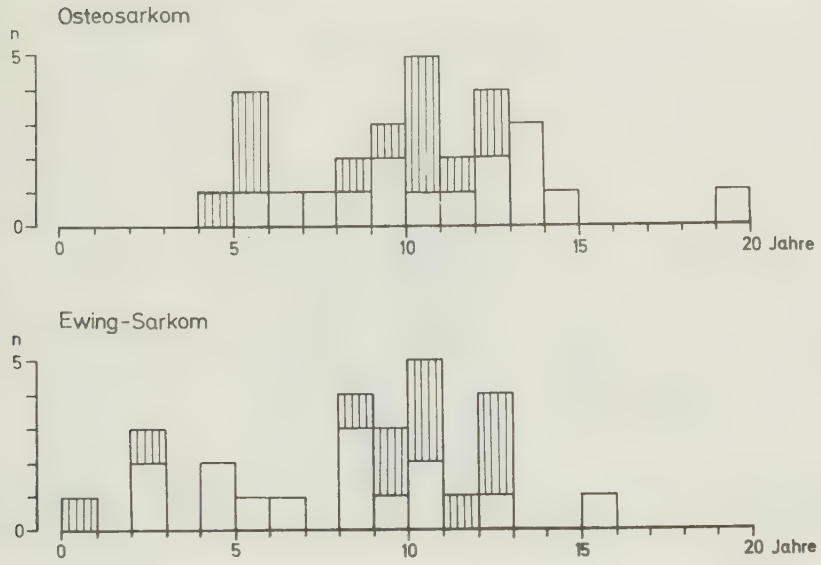


Abb.3: Altersverteilung zum Zeitpunkt des ersten Symptoms (Osteo- und Ewingsarkome) mit Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung

Männlich  Weiblich

Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung z.Ztpkt. des 1.Symptoms für alle histologischen Gruppen (mit Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung).

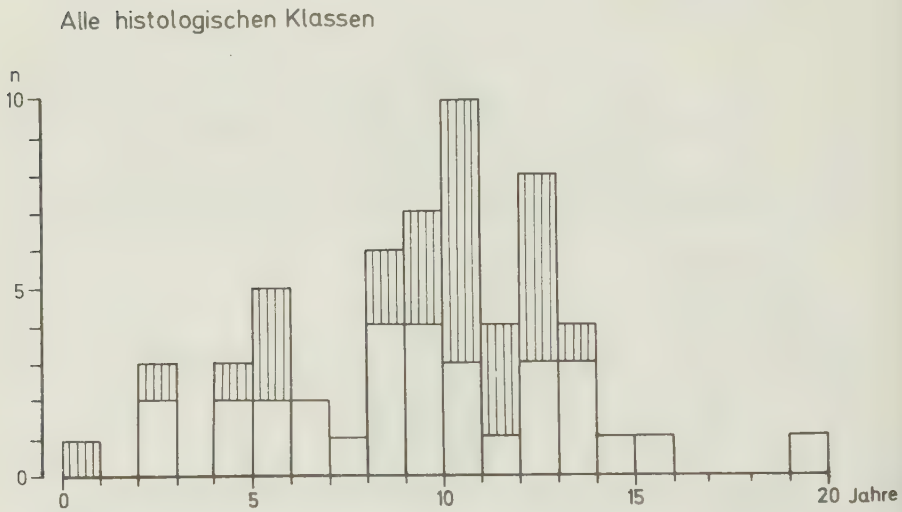


Abb.4: Altersverteilung zum Zeitpunkt des ersten Symptoms (alle histologischen Klassen) mit Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung

Männlich Weiblich

Abbildung 5 zeigt die Altersverteilung z.Ztpkt. der Diagnosestellung für Osteosarkom und Ewing-Sarkom getrennt (mit Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung).

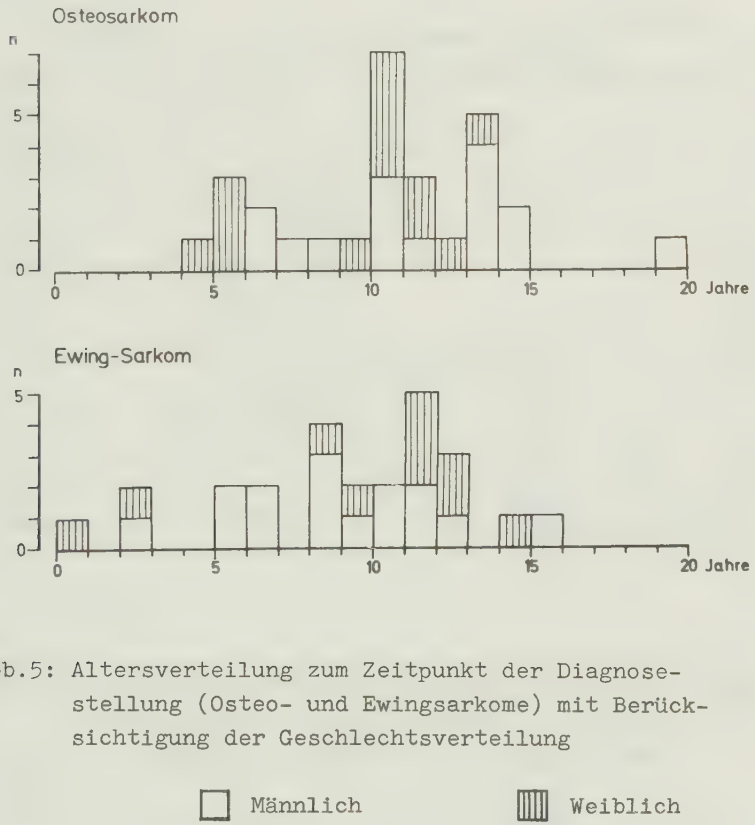


Abb.5: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Osteo- und Ewingsarkome) mit Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung

Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung z.Ztpkt. der Diagnosestellung für alle histologischen Gruppen (mit Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung).

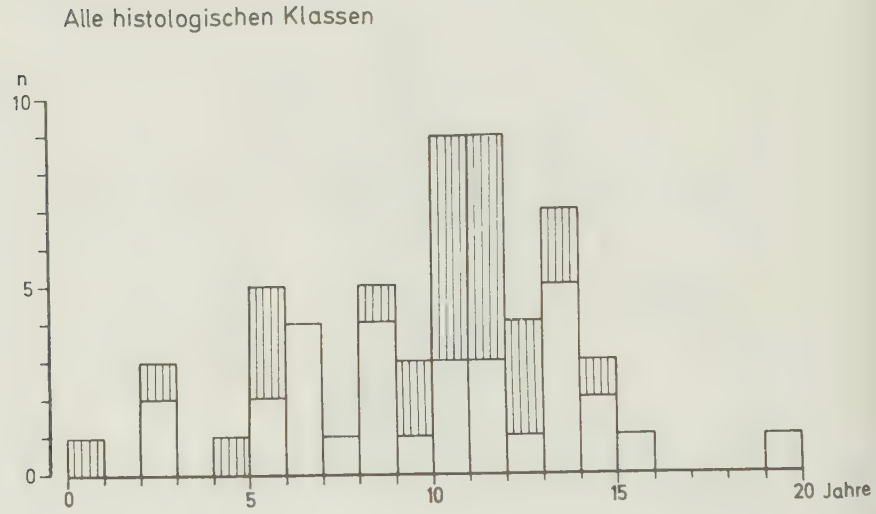


Abb.6: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (alle histologischen Klassen) mit Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung

Männlich  Weiblich

Aufstellung 5 gibt einen Überblick über das Durchschnittsalter in den einzelnen histologischen Gruppen und den beiden Geschlechtern.

Aufstellung 5:

| | 1.Symptom | Diagnose |
|---|---|---|
| Osteosarkom | ♂ = 11,2 Jahre | ♂ = 11,5 Jahre |
| | ♀ = 8,9 " | ♀ = 9,2 " |
| Ewing-Sarkom | ♂ = 7,7 " | ♂ = 8,2 " |
| | ♀ = 9,2 " | ♀ = 9,6 " |
| Insgesamt | ♂ = 9,6 " | ♂ = 9,6 " |
| | ♀ = 9,3 " | ♀ = 9,6 " |

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Dauer der verschiedenen Anamnesenzeiten:

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| $A_1$ * | 2,0 | 9,5 | 1,0 | 2,6 | 2,5 |
| $A_2$ ** | 1,4 | 0,5 | 1,0 | 3,0 | 2,1 |
| $A_3$ *** | 3,4 | 10,0 | 2,0 | 5,6 | 4,7 |
| $A_1 : A_2$ | 1:0,7 | 1:0,05 | 1:1 | 1:1,15 | 1:0,84 |

Tab.3: Überblick über die verschiedenen Anamnesenzeiten

* $A_1$ = Anamnesenzeit 1 = Zeitraum zwischen erstem Symptom und erstem Arztbesuch

** $A_2$ = Anamnesenzeit 2 = Zeitraum zwischen erstem Arztbesuch und endgültiger Diagnosestellung eines malignen Knochentumors

*** $A_3$ = Anamnesenzeit 3 = Zeitraum zwischen erstem Symptom und endgültiger Diagnosestellung eines malignen Knochentumors (= $A_1 + A_2$)

Die längsten Gesamtanamnesen betrugen ($A_3$):

| | |
|---|---|
| 1) beim Osteosarkom | 15 Monate |
| 2) beim parossalen Sarkom | 14 Monate |
| 3) beim Chondrosarkom | 2 Monate |
| 4) beim Ewing-Sarkom | 24 Monate. |

7. Häufige Fehldiagnosen:

Aufstellung 6 gibt einen Überblick über die Art und Häufigkeit der verschiedenen initialen Fehldiagnosen.

Aufstellung 6:

| | |
|---|---|
| a) Osteosarkom: Gesamtzahl: | 28 |
| Zahl der Fehldiagnosen: | 14 = 50 % |
| Davon: | |
| Andere Knochentumoren: | 6 Fälle |
| Entzündliche Veränderungen: | 4 Fälle |
| Trauma: | 3 Fälle |
| "Wachstumsschmerz": | 1 Fall |
| b) Parossale Sarkome: Gesamtzahl: | 2 |
| Zahl der Fehldiagnosen: | 1 Fall |
| Davon: | |
| Myositis ossificans: | 1 Fall |
| c) Chondrosarkome: Gesamtzahl: | 1 |
| Zahl der Fehldiagnosen: | 1 Fall |
| Davon: | |
| Trauma: | 1 Fall |

| | | |
|---|---|---|
| d) | Ewing-Sarkom: Gesamtzahl: | 26 |
| | Zahl der Fehldiagnosen: | 19 = 73 % |
| | Davon: | |
| | Entzündliche Veränderungen: | 15 Fälle |
| | Anatomische Veränderungen: | 2 Fälle |
| | Trauma: | 1 Fall |
| | Andere Knochentumoren: | 1 Fall |

8. Die Häufigkeit von ätiologischen oder disponierenden Faktoren

8.1. Trauma

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von Traumaangaben in der Anamnese sowie den Zeitraum zwischen Trauma und Sarkomdiagnose.

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| TRAUMAANAMNESE | 8 | 0 | 0 | 4 | 12 |
| % VON N: | 28% | 0% | 0% | 15% | 21% |
| ZEITRAUM ZWISCHEN TRAUMA UND DIAGNOSE | | | | | |
| 1 - 3 MONATE | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 3 - 6 MONATE | 7 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| 6 - 9 MONATE | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 9 - 12 MONATE | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 12 - 24 MONATE | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

Tab.4: Zahl der Fälle, in welchen ein Trauma in der Anamnese angegeben wurde, sowie der Zeitraum zwischen Trauma und Sarkomdiagnose

8.2. Bestrahlung

In 2 Fällen von Osteosarkom ging eine Bestrahlung voraus (Fall 44 und 56). Die radiologische Behandlung erfolgte in einem Fall wegen eines Weichteilsarkoms über der rechten Scapula, in dem anderen Fall wegen eines Morbus Hodgkin. Die verabreichte Dosis ist in Fall Nr. 44 unbekannt, im Fall Nr. 56 wurden 5100 R auf ein rechtes Halsfeld, 6000 R auf ein linkes Halsfeld und 5100 R auf die rechte Axilla appliziert. In beiden Fällen traten die sarkomatösen Entartungen im bestrahlten Gebiet auf. Der Zeitraum zwischen Bestrahlung und der Knochensarkomdiagnose betrug in einem Fall 3 1/2 Jahre, im anderen Fall 7 1/2 Jahre. In einem Fall von Ewing-Sarkom (Nr.25) wurde die Mutter in mens IV der Gravidität mehrmals geröntgt. Die Geburt war eine Zwillingsgeburt. Die Zwillingsschwester verstarb mit 5 1/2 Jahren an einem Septumdefekt. Mit 6 1/2 Jahren wurde bei dem Buben die Sarkomdiagnose gestellt.

8.3. Disponierende Krankheiten

Bei den Osteosarkomen wurden keine erwähnenswerten disponierenden Krankheiten in den Anamnesen erwähnt. Beim Ewing-Sarkom lautete in 8 von 26 Fällen die initiale Diagnose "Osteomyelitis". Fall Nr. 22 ist besonders erwähnenswert: Hier war 3 Jahre vor der Diagnose des Ewing-Sarkoms eine Osteomyelitis festgestellt und chirurgisch behandelt worden. Während des 3-jährigen beschwerde-

freien Intervalls traten jedoch bei Erkältungen regelmäßig Schwellungen im betroffenen Gebiet auf.

8.4. Familiäre Disposition

Nur in einem Fall (Nr. 54 - Plasmozytom der Mutter) ist in der Familienanamnese das Vorkommen eines malignen Knochentumors, im Sinne der WHO-Einteilung auffällig. Andere Malignomformen in der engeren Verwandtschaft werden in 12 weiteren Fällen beschrieben.

8.5. Längenwachstum

Es wurde versucht, die Angaben von FRAUMENI (1967) nachzuprüfen, der einen signifikanten Größenunterschied zwischen Kindern mit malignen Knochentumoren und solchen eines Normalkollektivs festgestellt hatte.
Genaue Informationen über die Größe der Kinder mit primär malignen Knochentumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnten in 34 Fällen erhalten werden.
Die Größenangaben wurden anhand der Somatogramme für Knaben und Mädchen von KUNZE D. und MURKEN J.D. (1971) (siehe auch BETKE K. 1974) überprüft.
Bei der Anwendung des Kolomogoroff-Smirnow-Tests für die Güte der Anpassung (siehe auch SACHS L. 1973) konnte kein signifikanter Größenunterschied nachgewiesen werden.

9. Symptomatik

Bei Diagnosestellung wurden folgende Symptome gefunden:

1) Schmerzen
2) Schwellung - Tumor
3) Bewegungseinschränkung
4) Müdigkeit
5) Appetit-Gewichtsverlust
6) Reduzierung des Allgemeinzustandes - allgemeines Krankheitsgefühl
7) Fieber
8) Lokale Erwärmung - Gefäßreaktion
9) Regionale Lymphknotenschwellung
10) Spontanfraktur

Das Symptom, welches der Patient zuerst bemerkte, wurde in Tabelle 5 unter S1, die Gesamtheit der Symptome, die bei der Diagnosestellung und Aufnahme in die Klinik vorhanden waren, unter S2 ausgewiesen.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der Symptome S1 und S2.

| | | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SCHMERZ | S1* | 17 | 1 | 1 | 21 | 40 |
| | % VON N: | 60% | 50% | 100% | 80% | 70% |
| | S2** | 27 | 2 | 1 | 24 | 54 |
| | % VON N: | 96% | 100% | 100% | 92% | 94% |
| SCHWELLUNG | S1 | 7 | 1 | 0 | 2 | 10 |
| | % VON N: | 25% | 50% | 0% | 7% | 17% |
| | S2 | 24 | 2 | 1 | 23 | 50 |
| | % VON N: | 85% | 100% | 100% | 88% | 87% |
| BEWEGUNGS - EINSCHRÄNKUNG | S1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | % VON N: | 0% | 0% | 0% | 3% | 2% |
| | S2 | 15 | 1 | 1 | 17 | 34 |
| | % VON N: | 53% | 50% | 100% | 65% | 59% |
| MÜDIGKEIT | S1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | % VON N: | 3% | 0% | 0% | 3% | 3% |
| | S2 | 2 | 0 | 1 | 5 | 8 |
| | % VON N: | 7% | 0% | 100% | 19% | 14% |
| APPETIT - GEWICHTSVERLUST | S1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | % VON N: | 3% | 0% | 0% | 3% | 3% |
| | S2 | 5 | 1 | 1 | 12 | 19 |
| | % VON N: | 17% | 50% | 100% | 46% | 33% |
| ALLGEMEINZUSTAND REDUZIERT | S1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | % VON N: | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| | S2 | 4 | 0 | 1 | 11 | 16 |
| | % VON N: | 14% | 0% | 100% | 42% | 28% |
| FIEBER | S1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | % VON N: | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| | S2 | 3 | 1 | 1 | 14 | 19 |
| | % VON N: | 10% | 50% | 100% | 53% | 33% |
| LOKALE HYPERTHERMIE GEFÄSSREAKTION | S1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | % VON N: | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| | S2 | 7 | 0 | 1 | 5 | 13 |
| | % VON N: | 25% | 0% | 100% | 19% | 22% |
| LYMPHKNOTENSCHWELLUNG | S1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | % VON N: | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| | S2 | 4 | 1 | 0 | 12 | 17 |
| | % VON N: | 14% | 50% | 0% | 46% | 29% |
| SPONTANFRAKTUR | S1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | % VON N: | 7% | 0% | 0% | 0% | 3% |
| | S2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | % VON N: | 14% | 0% | 0% | 0% | 7% |

Tab.5: Häufigkeit der einzelnen Symptome

* S1 = Erstsymptom

** S2 = Symptome bei Aufnahme in die Klinik

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Erstsymptome S1 in den verschiedenen histologischen Klassen.

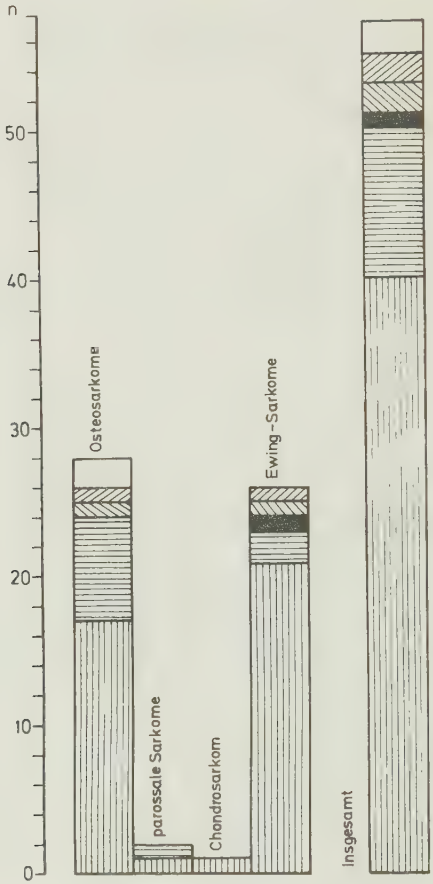


Abb.7: Verteilung der verschiedenen Erstsymptome

Schmerz
Schwellung
Müdigkeit
Appetit-Gewichtsverlust
Bewegungseinschränkung
Spontanfraktur

10. Lokalisation

Es wurden folgende Daten verwendet:

1) Bezeichnung des Knochens

2) Körperseite

3) Bei langen Röhrenknochen:

   a) distaler Anteil

   b) Schaftmitte

   c) proximaler Anteil

4) Wenn möglich: epi-meta-diaphysär

5) Solitäre oder multiple Lokalisation (Lokalis. in verschiedenen Knochen bei Diagnosestellung)

In Tabelle 6 ist die Lokalisation der primär malignen Knochentumoren wiedergegeben.

| | | OSTEOSARKOM N = 28 | | | | PAROSSALES SARKOM N = 2 | | | | CHONDROSARKOM N = 1 | | | | EWINGSARKOM N = 26 | | | | GESAMT N = 57 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | RE | LI | Σ | % VON N | RE | LI | Σ | % VON N | RE | LI | Σ | % VON N | RE | LI | Σ | % VON N | RE | LI | Σ | % VON N |
| FEMUR | PROX | 1 | 0 | 1 | 3% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 1 | 2 | 7% | 2 | 1 | 3 | 5% |
| | MED | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 0 | 1 | 3% | 1 | 0 | 1 | 1% |
| | DIST | 4 | 9 | 13 | 46% | 1 | 0 | 1 | 50% | 0 | 0 | 0 | 0% | 2 | 3 | 5 | 19% | 7 | 12 | 19 | 33% |
| TIBIA | PROX | 2 | 5 | 7 | 25% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 1 | 2 | 7% | 3 | 6 | 9 | 15% |
| | MED | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 3 | 0 | 3 | 11% | 3 | 0 | 3 | 5% |
| | DIST | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 1 | 2 | 7% | 1 | 1 | 2 | 3% |
| FIBULA | PROX | 1 | 0 | 1 | 3% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 1 | 3% | 1 | 1 | 2 | 3% |
| | MED | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% |
| | DIST | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% |
| HUMERUS | PROX | 2 | 1 | 3 | 10% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 0 | 1 | 3% | 3 | 1 | 4 | 7% |
| | MED | 0 | 1 | 1 | 3% | 0 | 1 | 1 | 50% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 1 | 2 | 7% | 1 | 3 | 4 | 7% |
| | DIST | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 1 | 3% | 0 | 1 | 1 | 1% |
| ULNA | PROX | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% |
| | MED | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% |
| | DIST | 0 | 1 | 1 | 3% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 1 | 1% |
| RADIUS | PROX | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% |
| | MED | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% |
| | DIST | 1 | 1 | 2 | 7% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 1 | 2 | 3% |
| WIRBELSÄULE | BWS | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | - | - | 2 | 7% | - | - | 2 | 3% |
| | LWS | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | - | - | 1 | 3% | - | - | 1 | 1% |
| | **SAC | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | - | - | 1 | 3% | - | - | 1 | 1% |
| BECKEN | ILIUM | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 0 | 1 | 100% | 3 | 2 | 5 | 19% | 4 | 2 | 6 | 10% |
| | PUBIS | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 0 | 1 | 100% | 2 | 1 | 3 | 11% | 3 | 1 | 4 | 7% |
| | ISCHII | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 0 | 1 | 100% | 1 | 0 | 1 | 3% | 2 | 0 | 2 | 3% |
| CLAVICULA | | 2 | 0 | 2 | 7% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 0 | 1 | 3% | 3 | 0 | 3 | 5% |
| SCAPULA | | 2 | 0 | 2 | 7% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 2 | 0 | 2 | 7% | 4 | 0 | 4 | 7% |
| RIPPEN | | 1 | 0 | 1 | 3% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 0 | 1 | 3% | 2 | 0 | 2 | 3% |
| SCHÄDEL | | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 2 | 2 | 7% | 0 | 2 | 2 | 3% |
| MANDIBULA | | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 1 | 3% | 0 | 1 | 1 | 1% |
| HANDKNOCHEN | | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% |
| FUSSKNOCHEN | | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% |
| INSGESAMT | | 16 | 18 | 34 | | 1 | 1 | 2 | | 3 | 0 | 3 | | 21 | 15 | 44 | | 41 | 34 | 83 | |

Tab.6: Lokalisation der Tumoren

In 7 Fällen waren bei Diagnosestellung die Veränderungen bereits in mehreren Knochen nachzuweisen. Es handelt sich hierbei um die Fallnummern 1, 2, 14, 25, 44, 53, 56. Insgesamt wurden in 79 Einzelknochen bei der Diagnosestellung sarkomatöse Veränderungen gefunden.

10.1 Schließt man die 4 Fälle, in denen die Wirbelsäule betroffen war, von der Berechnung aus, so finden sich:

41 Läsionen in der rechten Körperhälfte,

34 Läsionen in der linken Körperhälfte,

Hand- oder Fußknochen sowie das Sternum waren in keinem Fall betroffen.

10.2 Häufigkeit der Lokalisation im Kniegelenksbereich:

Als Orte der Veränderung wurden gezählt:

a) Distaler Femur

b) Proximale Tibia

c) Proximale Fibula

Osteosarkom:

21 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 34 = 61 %.

Ewing-Sarkom:

8 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 40 = 20 %.

Insgesamt:

30 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 79 = 37 %.

10.3 Häufigkeit der Lokalisation in der unteren Extremität:

Als Orte der Veränderung wurden gezählt:

a) Femur

b) Tibia

c) Fibula

d) Beckenknochen

Osteosarkom:

22 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 34 = 64 %.

Ewing-Sarkom:

25 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 40 = 62 %.

Insgesamt:

51 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 79 = 64 %.

10.4 Häufigkeit der Lokalisation in den langen Röhrenknochen:

Als Orte der Veränderung wurden gezählt:

a) Femur

b) Tibia

c) Fibula

d) Humerus

e) Radius

f) Ulna

Osteosarkom:

29 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 34 = 85 %.

Ewing-Sarkom:

20 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 40 = 50 %.

Insgesamt:

51 Veränderungen in diesem Bereich, bei einer Gesamtzahl von 79 = 64 %.

10.5 Topik in den langen Röhrenknochen

Exakte Angaben über die Topik im Knochen waren vorhanden:

In 19 von 29 Fällen von Osteosarkom,

in 11 von 20 Fällen von Ewing-Sarkom,

in 2 von 2 Fällen von parossalem Sarkom.

Osteosarkom:

Metaphyse: 6 Fälle

Diaphyse: 2 Fälle

Meta- und Diaphyse: 8 Fälle

Meta- und Epiphyse: 3 Fälle

Ewing-Sarkom:

Metaphyse: 2 Fälle

Diaphyse: 6 Fälle

Meta- und Diaphyse: 3 Fälle

Insgesamt:

Metaphyse: 8 Fälle

Diaphyse: 9 Fälle

Meta- und Diaphyse: 12 Fälle

Meta- und Epiphyse: 3 Fälle

Abbildung 8 zeigt den Anteil der verschiedenen histologischen Gruppen an den einzelnen Lokalisationen.

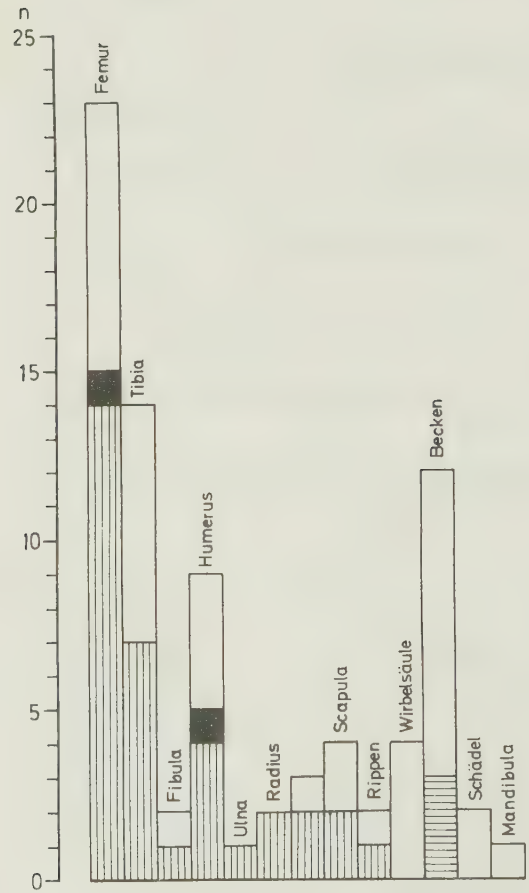


Abb.8: Verteilung der histologischen Klassen innerhalb der verschiedenen Lokalisationen

Osteosarkom

Parossales Sarkom

Chondrosarkom

Ewing-Sarkom

11. Die TMN-Klassifizierung

Zur TMN-Klassifizierung wurde das Schema von ENKE (1970) verwendet.

Vorschlag einer TMN-Klassifizierung für das Knochensarkom:

$T_0$ = Primärtumor nicht auffindbar

$T_1$ = Tumor ohne erkennbare Periostveränderungen

$T_2$ = Tumor mit Periostreaktion ohne sichere Weichteil-infiltration

$T_3$ = Tumor mit Periostreaktion und sicherer Weichteil-infiltration oder pathologischer Fraktur

$T_4$ = Exulcerierte und/oder benachbarte Knochen destruierende Tumoren

$T_9$ = fehlende Angabe

$M_0$ = keine nachweisbaren Fernmetastasen

$M_1$ = nachweisbare Fernmetastasen

$M_9$ = fehlende Angabe

$N_0$ = keine nachweisbaren regionalen Lymphknoten

$N_1$ = tastbare regionale Lymphknoten

$N_9$ = fehlende Angabe

Die Tumoren wurden im Stadium der Diagnosestellung nach diesem Schema eingeteilt.

Dabei ergaben sich folgende 4 große Gruppen:

Gruppe 1) T 0-4 M 0 N 0

Gruppe 2) T 0-4 M 1 N 0

Gruppe 3) T 0-4 M 1 N 1

Gruppe 4) T 0-4 M 0 N 1

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Verteilung dieser Gruppen in den einzelnen histologischen Klassen.

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| $T_X M_0 N_0$ | | | | | |
| X = 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| X = 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X = 2 | 7 | 0 | 0 | 2 | 9 |
| X = 3 | 12 | 1 | 0 | 7 | 20 |
| X = 4 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| GESAMT: | 21 | 1 | 1 | 10 | 33 |
| % VON N: | 75% | 50% | 100% | 38% | 57% |
| $T_X M_1 N_0$ | | | | | |
| X = 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X = 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X = 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X = 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| X = 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| GESAMT: | 1 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| % VON N: | 3% | 0% | 0% | 11% | 7% |
| $T_X M_1 N_1$ | | | | | |
| X = 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X = 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X = 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| X = 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| X = 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| GESAMT: | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| % VON N: | 0% | 0% | 0% | 15% | 7% |
| $T_X M_0 N_1$ | | | | | |
| X = 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X = 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| X = 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| X = 3 | 6 | 1 | 0 | 5 | 12 |
| X = 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GESAMT: | 6 | 1 | 0 | 9 | 16 |
| % VON N: | 21% | 50% | 0% | 34% | 28% |

Tab.7: Verteilung der TMN-Gruppen

12. Die Laborwerte

Es wurden folgende Werte verwendet:

Initialwert bei Diagnosestellung von:

1) BKS

2) Elektrophorese

3) alkalische Phosphatase

4) Leukozyten

Bei den Werten der alkalischen Phosphatase zeigte sich, daß sie mit den verschiedensten Methoden erstellt wurden und dementsprechend die verschiedensten Einheiten (King-Armstrong-Einheiten, Bodansky-Einheiten, Internationale Enzymeinheiten u.a.) Verwendung fanden, was einen Vergleich der Werte unmöglich machte.

Für BKS, Elektrophorese und Leukozyten wurden folgende Normbereiche definiert:

1) BKS

Normal: 0 - 20

Erhöht: 20 - 4o

40 - 60

60 - 80

über 80

2) Elektrophorese

| | | | |
|---|---|---|---|
| Normal: | Albumin | 55 - 70 % | Pathologisch: unter 55 % |
| | $\alpha_1$ -Glob. | 2 - 5 % | über 5 % |
| | $\alpha_2$ -Glob. | 5 - 10 % | über 10 % |
| | $\beta$ -Glob. | 10- 15 % | über 15 % |
| | $\gamma$ -Glob. | 12- 20 % | unter 12 %, über 20 % |

3) Leukozyten

Normal: 5000 - 12000

Pathologisch: 12000 - 18000

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Verteilung der Initialwerte der BKS in den einzelnen histologischen Klassen.

| | OSTEO-SARKOM N = 22* | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 24 | GESAMT N = 49 |
|---|---|---|---|---|---|
| BKS 0 - 20 | 12 | 1 | 0 | 8 | 21 |
| % VON N: | 54% | 50% | 0% | 33% | 42% |
| BKS 20 - 40 | 5 | 1 | 0 | 2 | 8 |
| % VON N: | 22% | 50% | 0% | 8% | 16% |
| BKS 40 - 60 | 4 | 0 | 0 | 7 | 11 |
| % VON N: | 18% | 0% | 0% | 29% | 22% |
| BKS 60 - 80 | 1 | 0 | 1 | 4 | 6 |
| % VON N: | 4% | 0% | 100% | 16% | 12% |
| BKS ÜBER 80 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| % VON N : | 0% | 0% | 0% | 12% | 6% |

Tab.8: Verteilung der BKS-Werte (bei Aufnahme i.d.Klinik)
* N = Zahl der Fälle mit verfügbaren Werten

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die initiale Verteilung der Werte der Elektrophorese.

| | OSTEO-SARKOM N = 9* | PAROSS. SARKOM N = 1 | CHONDRO-SARKOM N = 0 | EWING-SARKOM N = 9 | GESAMT N = 19 |
|---|---|---|---|---|---|
| $\alpha_1$-HYPERGLOBULINÄMIE (ÜBER 5%) | 2 | 1 | 0 | 2 | 5 |
| % VON N: | 22% | 100% | - | 22% | 26% |
| $\alpha_2$-HYPERGLOBULINÄMIE (ÜBER 10%) | 9 | 1 | 0 | 8 | 18 |
| % VON N: | 100% | 100% | - | 88% | 94% |
| $\beta$- HYPERGLOBULINÄMIE (ÜBER 15%) | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| % VON N: | 22% | 0% | - | 11% | 16% |

Tab.9: Verteilung der Werte der Elektrophorese insbesondere der $\alpha_1$ - $\alpha_2$ - Globuline und der $\beta$- Globuline (bei Aufnahme in die Klinik)
* N = Zahl der Fälle mit verfügbaren Werten

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Verteilung der Initialwerte der Leukozyten.

| | OSTEO-SARKOM N = 20* | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 25 | GESAMT N = 48 |
|---|---|---|---|---|---|
| LEUKOZYTEN BIS 12000 | 19 | 2 | 1 | 23 | 45 |
| % VON N: | 95% | 100% | 100% | 92% | 94% |
| LEUKOZYTEN 12000-18000 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| % VON N: | 5% | 0% | 0% | 8% | 6% |

Tab.10: Verteilung der Leukozytenwerte (bei Aufnahme in die Klinik)
* N = Zahl der Fälle mit verfügbaren Werten

13. Diagnostik

13.1. Röntgendiagnostik

Folgende Daten fanden Verwendung:

1) Zahl der Fälle, in denen Röntgenbefunde zur Verfügung standen. Davon:

2) Zahl der Fälle

a) mit Zeichen der Destruktion im Markraum

b) mit Zeichen des Übergreifens auf die Corticalis

c) mit Zeichen von Periostreaktion, wie Codman-Dreiecke und Spiculae

d) mit Zeichen des sog. Zwiebelschalenphänomens

e) mit Zeichen von Infiltration der umgebenden Weichteile

f) mit Zeichen von pathologischer Fraktur

3) Zahl der Fälle, in denen aufgrund von Röntgenaufnahmen eindeutig die Diagnose "Sarkom", ohne genauere histologische Zuordnung gestellt werden konnte.

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der röntgenologischen Zeichen.

| | OSTEO-SARKOM N = 24* | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 25 | GESAMT N = 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| DESTRUKTION IM MARKRAUM | 24 | 0 | 1 | 21 | 46 |
| % VON N: | 100% | 0% | 100% | 84% | 88% |
| BEFALL DER KORTIKALIS | 23 | 2 | 1 | 20 | 46 |
| % VON N: | 95% | 100% | 100% | 80% | 88% |
| PERIOST - REAKTION | 13 | 1 | 0 | 3 | 17 |
| % VON N: | 54% | 50% | 0% | 12% | 32% |
| ONION-SKIN PHÄNOMEN | 1 | 0 | 0 | 11 | 12 |
| % VON N: | 4% | 0% | 0% | 44% | 23% |
| WEICHTEIL-INFILTRATION | 16 | 2 | 1 | 10 | 29 |
| % VON N: | 66% | 100% | 100% | 40% | 55% |
| PATHOLOGISCHE FRAKTUR | 6 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| % VON N: | 25% | 0% | 0% | 8% | 15% |
| SARKOMDIAGNOSE RÖNTGENOLOGISCH MÖGLICH | 15 | 1 | 1 | 15 | 32 |
| % VON N: | 62% | 50% | 100% | 60% | 61% |

Tab.11: Verteilung der röntgenologischen Befunde
* N = Zahl der Fälle mit verfügbaren schriftlichen Röntgenbefunden

13.2.Histologische Diagnostik

In allen Fällen wurde die Diagnose in irgendeiner Weise histologisch gesichert (Voraussetzung).

Das Material für die histologische Untersuchung wurde gewonnen aus:

1) Probeexcisionen

2) Excisionen oder Resektionen von vermeintlich benignen Läsionen, die sich erst sekundär nach der Untersuchung des Operationsmaterials als maligner Knochentumor zeigten.

3) Amputationspräparaten, die nach Vorbestrahlung palliativ ablatiert werden mußten.

In 6 Fällen wurden die histologisch gesicherten Diagnosen von auswärtigen pathologischen Instituten, zum großen Teil pathologischen Instituten von Universitätskliniken ohne genauere Befundbeschreibungen übermittelt.

Von 51 Fällen wurden anhand der Befundbeschreibungen folgende Daten ermittelt:

1) Zahl der Fälle, in denen vor der Probeexcision eine Vorbestrahlung durchgeführt wurde.

2) Zahl der Fälle, in denen im histologischen Befund beschrieben werden

a) nekrotisches Gewebe

b) Hämorrhagien

c) chondroblastische Differenzierungsformen

d) fibroblastische Differenzierungsformen

e) Bildung von Tumorosteoid

f) Zellbild: polymorph

g) Zellbild: spindelzellig

h) Zellbild: zellreich mit kaum polymorphen kleinen Rundzellen

i) Zellbild: Vorkommen von Riesenzellen

j) Vermehrung von Kernteilungsfiguren

Daraus errechnen sich die Prozentzahlen bezogen auf die Zahl der ausgewerteten Fälle.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Verteilung der histologischen Befunde.

| | OSTEO-SARKOM N =23* | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 25 | GESAMT N = 51 |
|---|---|---|---|---|---|
| VORBESTRAHLUNG | 4 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| NEKROSEN | 14 | 0 | 1 | 15 | 30 |
| % VON N: | 60% | 0% | 100% | 60% | 58% |
| HÄMORRHAGIEN | 9 | 0 | 1 | 7 | 17 |
| % VON N: | 39% | 0% | 100% | 28% | 33% |
| CHONDROBLASTISCHE DIFFERENZIERUNG | 10 | 1 | 1 | 1 | 13 |
| % VON N: | 43% | 50% | 100% | 4% | 25% |
| FIBROBLASTISCHE DIFFERENZIERUNG | 11 | 2 | 1 | 15 | 29 |
| % VON N: | 47% | 100% | 100% | 60% | 57% |
| TUMOROSTEOID | 23 | 2 | 0 | 1 | 26 |
| % VON N: | 100% | 100% | 0% | 4% | 50% |
| SPINDELIGE ZELLEN | 11 | 1 | 0 | 1 | 13 |
| % VON N: | 47% | 50% | 0% | 4% | 25% |
| RUNDZELLEN, MÄSSIG POLYMORPH | 0 | 0 | 0 | 25 | 25 |
| % VON N: | 0% | 0% | 0% | 100% | 49% |
| POLYMORPHE ZELLEN | 21 | 1 | 0 | 9 | 31 |
| % VON N: | 91% | 50% | 0% | 36% | 60% |
| RIESENZELLEN | 13 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| % VON N: | 56% | 0% | 0% | 0% | 25% |
| MITOSEN | 16 | 1 | 1 | 13 | 31 |
| % VON N: | 69% | 50% | 100% | 52% | 60% |

Tab.12: Verteilung der histologischen Befunde
* N = Zahl der Fälle mit verfügbaren schriftlichen histologischen Befunden

13.3.In 6 Fällen wurde vor der Probeexcision eine Vorbestrahlung durchgeführt. Die applizierten Dosen lagen in einem Bereich von 1030 R bis 4600 R, wobei in einem Fall, in dem 4600 R verabreicht wurden, irrtümlich zunächst ein Ewing-Sarkom angenommen wurde. Als 4600 R bereits verabreicht wurden und sich der Zustand des Kindes kontinuierlich verschlechterte, führte man eine Probeexcision durch, die ein osteogenes Sarkom ergab.

13.4.(Andere diagnostische Maßnahmen) - Angiographie, Lymphographie, Szintigraphie

Folgende Daten fanden Verwendung:

1) Zahl der Fälle, in denen in der initialen Diagnostik die Angiographie durchgeführt wurde.

2) Zahl der Fälle, in denen die Angiographie ein typisches Bild eines malignen Tumors lieferte.

3) Zahl der Fälle, in denen die Angiographie Hinweise auf die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors liefern konnte

4) Zahl der Fälle, in denen die Angiographie in der weiteren Diagnostik eingesetzt wurde (Metastasensuche, Verlaufskontrolle)

5) Zahl der Fälle, in denen eine Lymphographie durchgeführt wurde

6) Zahl der Fälle, in denen in der initialen Diagnostik eine Szintigraphie durchgeführt wurde

7) Zahl der Fälle, in denen die Szintigraphie Hinweise auf Lokalisation und Ausdehnung des Tumors liefern konnte

8) Zahl der Fälle, in denen die Szintigraphie in der weiteren Diagnostik verwendet wurde (Metastasensuche-Verlaufskontrolle).

Aus 1), 5) und 6) ergeben sich jeweils die Prozentzahlen über die Verwendungshäufigkeit der einzelnen Maßnahmen. Über die Durchführung einer Thermographie oder einer Ultraschalluntersuchung wurde in keinem Fall berichtet.

Bei der Diagnostik wurde

1) die Angiographie in 14 % der Fälle eingesetzt,

2) die Lymphographie in 1 % der Fälle,

3) die Szintigraphie in 12 % der Fälle.

Zu 1) Ein tumortypisches Bild zeigten 7 von 8 Angiographien. Hinweise auf Lokalisation und Ausdehnung des Tumors lieferten alle 8 Angiographien.

Im weiteren Verlauf der Behandlung wurde die Angiographie in 3 Fällen eingesetzt. Zweimal zur Beurteilung der Ausdehnung von Metastasen, einmal zur Verlaufskontrolle nach Bestrahlung.

Zu 2) Die Lymphographie wurde nur in einem Fall erfolgreich zur Metastasensuche in den Lymphbahnen eingesetzt. In einem anderen Fall mußte der Versuch abgebrochen werden.

Zu 3) Die Szintigraphie gab in 6 von 7 Fällen wertvolle Hinweise auf Lokalisation und Ausdehnung des Knochenprozesses. Ferner wurde sie in einem Fall zusätzlich zur Metastasensuche eingesetzt (hier wurde ein Ganzkörperszintigramm angefertigt).
Im Verlauf der Behandlung kamen szintigraphische Methoden 8mal zur Anwendung. In 6 Fällen wurde nach Metastasen oder Rezidiven gefahndet. In einem Fall konnte die Osteoszintigraphie mit Tc m 99 klinisch nachweisbare Metastasen nicht bestätigen. Es handelte sich hier, wie sich später ergab, um eine faserbildende Metastase eines Osteosarkoms. In 2 Fällen wurde die Szintigraphie zur Prüfung der Osteoblastentätigkeit nach Resektionen eingesetzt.

14. Die Therapie

Es wurden folgende Daten ausgewertet:

1) Die Kombination der 3 Hauptbehandlungsarten - operatives Vorgehen, Bestrahlung, cytostatische Behandlung sowie die Reihenfolge der Anwendung dieser 3 Methoden.

2 a) Bei operativem Vorgehen:

I) Art des Eingriffs (Excision, Resektion, Amputation)

II) Radikalität des Eingriffs (konnte der Tumor im makroskopisch Gesunden entfernt werden?)

III) Amputationsstelle (bei Amputationen: Durchtrennungsstelle im befallenen Knochen oder proximal?)

b) Bei Bestrahlungen:

I) Die insgesamt auf den Tumor applizierte Dosis

II) Die mittlere Dosis/Woche

c) Bei cytostatischer Therapie

I) Die Kombination der Cytostatika

II) Die von jedem Cytostatikum insgesamt verabreichte Dosis/$m^2$ Körperoberfläche

III) Der Zeitraum in dem diese Dosen gegeben wurden.

14.1. Es kamen folgende Therapieformen und Therapiekombinationen zur Anwendung:

1) Bestrahlung

2) Operatives Vorgehen

3) Kombination: Bestrahlung - Cytostatika

4) Kombination: Operatives Vorgehen-Bestrahlung

5) Kombination: Bestrahlung - Operatives Vorgehen

6) Kombination: Operatives Vorgehen - Cytostatika

7) Kombination: Operatives Vorgehen-Bestrahlung-Cytostatika

8) Keine Therapie

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Anwendungshäufigkeit der einzelnen Therapieformen.

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| BESTRAHLUNG | 5 | 0 | 1 | 6 | 12 |
| % VON N: | 17% | 0% | 100% | 23% | 21% |
| OPERATION | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| % VON N: | 3% | 100% | 0% | 0% | 5% |
| BESTRAHLUNG-CYTOSTATIKA | 1 | 0 | 0 | 5 | 6 |
| % VON N: | 3% | 0% | 0% | 19% | 10% |
| OPERATION-BESTRAHLUNG | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| % VON N: | 3% | 0% | 0% | 7% | 5% |
| BESTRAHLUNG-OPERATION | 4 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| % VON N: | 14% | 0% | 0% | 3% | 8% |
| OPERATION-CYTOSTATIKA | 11 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| % VON N: | 39% | 0% | 0% | 0% | 19% |
| OPERATION-BESTRAHLUNG-CYTOSTATIKA | 5 | 0 | 0 | 7 | 12 |
| % VON N : | 17% | 0% | 0% | 26% | 21% |
| KEINE THERAPIE | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| % VON N: | 0% | 0% | 0% | 19% | 8% |

Tab.13: Anwendungshäufigkeit der einzelnen Therapieformen

In Abbildung 9 erfolgt die graphische Darstellung der Ergebnisse.

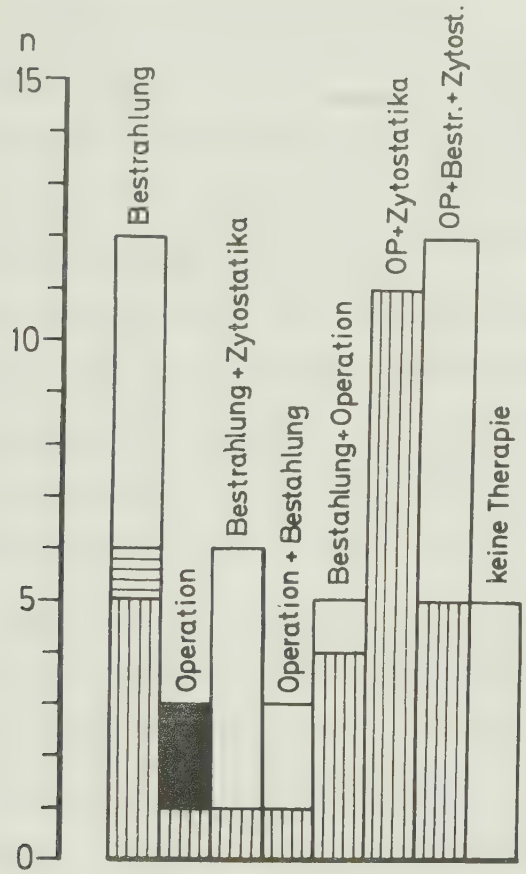


Abb.9: Anwendungshäufigkeit der einzelnen Therapieformen

Osteosarkom

Parossales Sarkom

Chondrosarkom

Ewingsarkom

Ergebnis:

Die alleinige Bestrahlung war bei Osteosarkom und Ewing-Sarkom in etwa gleich häufig. Ausschließlich operatives Vorgehen findet man nur bei den Osteosarkomen und den parossalen Sarkomen. In der letzteren Gruppe ist dies die einzige Behandlungsart. In 5 von 6 Fällen war ein Ewing-Sarkom der Grund zur Therapieform Bestrahlung und cytostische Behandlung.

Operative - kombiniert mit strahlentherapeutischen Methoden werden insgesamt 8mal eingesetzt. 3mal in der Kombination Operation - Nachbestrahlung, 5mal in der Kombination Bestrahlung - Operation. Diese Behandlungsform erfuhren hauptsächlich Patienten mit Osteosarkomen (in 4 von 5 Fällen). Operation und cytostatische Nachbehandlung waren in 11 Fällen von Osteosarkom die Methode der Wahl.

Alle 3 Behandlungsmöglichkeiten kombinierte man in 5 Fällen von Osteosarkom und in 7 Fällen von Ewing-Sarkom.

Aus verschiedensten Gründen waren bei 5 Patienten mit Ewing-Sarkom nur noch palliative Therapieformen möglich.

Bei der weiteren Aufschlüsselung des Materials wurden folgende Daten ausgewertet:

14.2. Bei operativ behandelten Patienten:

1) Zahl der Fälle, in denen eine Excision vorgenommen wurde,

2) Zahl der Fälle, in denen eine Resektion durchgeführt wurde,

3) Zahl der Fälle, in denen eine Amputation durchgeführt wurde,

4) Zahl der Fälle von Amputation, bei denen die Durchtrennungsstelle im befallenen Knochen lag,

5) Zahl der Fälle, in denen mehrere chirurgische Eingriffe (z.B. Resektion - später Amputation) vorgenommen wurden.

14.3. Bei strahlentherapeutisch behandelten Patienten

Zahl der Fälle, in denen insgesamt auf den Primärtumor appliziert wurde:

1) 0 - 2000 r/HD
2) 2000 - 4000 r/HD
3) 4000 - 6000 r/HD
4) 6000 - 8000 r/HD
5) 8000 -10000 r/HD
6) über 10000 r/HD.

Zahl der Fälle, in denen die mittlere Dosis/Woche betrug:

7) 0 - 500 r/HD / Woche
8) 500 - 1000 r/HD / Woche

9) 1000 - 1500 r/HD / Woche

10) Zahl der Fälle, in denen die applizierte Dosis nicht genau in Erfahrung gebracht werden konnte.

14.4. Bei cytostatisch behandelten Patienten

Die Zahl der Fälle, in denen folgende Cytostatika verabreicht wurden:

1) CYC (Cyclophosphamid)

2) VCR (Vincristin)

3) MTX (Methotrexat)

4) HDMTX (hoch dosiertes Methotrexat)

5) ADM (Adriamycin)

6) N2-Lost

7) Die Zahl der Patienten, die derzeit noch in cytostatischer Behandlung stehen (Stand: September 1976). Es wurden noch Daten über die pro $m^2$ Körperoberfläche verabreichten Dosen gesammelt. Bei der Auswertung erschien das Material jedoch zu inhomogen (verschiedenste Kombinationen, verschiedene Dosen/$m^2$, verschiedene Behandlungsintervalle, verschiedene Darreichungsformen, verschiedene Behandlungszeiträume usw.) um eine sinnvolle Interpretation zu ermöglichen.

Die Tabellen 14, 15 und 16 geben einen Überblick über die Ergebnisse.

| | OSTEO-SARKOM N = 22* | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 0 | EWING-SARKOM N = 10 | GESAMT N = 34 |
|---|---|---|---|---|---|
| EXCISION | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| % VON N: | 0% | 0% | 0% | 50% | 14% |
| RESEKTION | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| % VON N: | 0% | 50% | 0% | 20% | 8% |
| AMPUTATION | 22 | 1 | 0 | 3 | 26 |
| % VON N: | 100% | 50% | 0% | 30% | 76% |

Tab.14: Verteilung der operativen Verfahren
* N = Zahl der Patienten, welche in irgendeiner Kombination operativ behandelt wurden

| | OSTEO-SARKOM N = 16* | PAROSS. SARKOM N = 0 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 21 | GESAMT N = 38 |
|---|---|---|---|---|---|
| DOSIS UNBEKANNT | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| % VON N: | 12% | 0% | 0% | 4% | 7% |
| 0 -2000 R/HD | 2 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| % VON N: | 12% | 0% | 0% | 14% | 13% |
| 2000 - 4000 R/HD | 3 | 0 | 0 | 2 | 5 |
| % VON N: | 18% | 0% | 0% | 9% | 13% |
| 4000 - 6000 R/HD | 5 | 0 | 0 | 6 | 11 |
| % VON N: | 31% | 0% | 0% | 28% | 28% |
| 6000 - 8000 R/HD | 1 | 0 | 0 | 6 | 7 |
| % VON N: | 6% | 0% | 0% | 28% | 18% |
| 8000 - 10000 R/HD | 2 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| % VON N: | 12% | 0% | 0% | 14% | 13% |
| ÜBER 10000 R/HD | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| % VON N: | 6% | 0% | 100% | 0% | 5% |
| WOCHENDOSIS | | | | | |
| 0 - 500 R/WOCHE | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| % VON N: | 6% | 0% | 0% | 4% | 5% |
| 500 -1000 R/WOCHE | 3 | 0 | 0 | 8 | 11 |
| % VON N: | 18% | 0% | 0% | 38% | 28% |
| 1000 -1500 R/WOCHE | 10 | 0 | 1 | 11 | 22 |
| % VON N: | 62% | 0% | 100% | 52% | 57% |

Tab.15: Verteilung der strahlentherapeutischen Verfahren
* N = Zahl der Patienten, welche in irgendeiner Kombination strahlentherapeutisch behandelt wurden

| | OSTEO-SARKOM N = 17* | PAROSS. SARKOM N = 0 | CHONDRO-SARKOM N = 0 | EWING-SARKOM N = 12 | GESAMT N = 29 |
|---|---|---|---|---|---|
| CYC * | 14 | 0 | 0 | 11 | 25 |
| % VON N: | 82% | 0% | 0% | 91% | 86% |
| VCR ** | 11 | 0 | 0 | 8 | 19 |
| % VON N: | 64% | 0% | 0% | 66% | 65% |
| MTX *** | 2 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| % VON N: | 11% | 0% | 0% | 16% | 13% |
| HDMTX **** | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| % VON N: | 23% | 0% | 0% | 0% | 13% |
| ADM ***** | 9 | 0 | 0 | 6 | 15 |
| % VON N: | 52% | 0% | 0% | 50% | 51% |
| $N_2$-LOST | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| % VON N: | 5% | 0% | 0% | 8% | 6% |

Tab.16: Verteilung der cytostatischen Behandlungsmethoden
* N = Zahl der Patienten, welche in irgendeiner Kombination cytostatisch behandelt wurden

* CYC Cyclophosphamid
** VCR Vincristin
*** MTX Methotrexate
**** HDMTX High-Dose-Methotrexate
***** ADM Adriamycin

Zu 14.2. Hier wurde in allen Fällen von Osteosarkom die befallene Extremität letztendlich amputiert, wenn-auch in 3 Fällen der Versuch einer Excision oder Resektion vorausgegangen war. In 8 dieser 22 Fälle lag die Durchtrennungsstelle im befallenen Knochen, d.h. in 14 Fällen wählte man die Amputationsstelle weiter proximal.

Bei den Ewing-Sarkomen lag der Anteil von Excisionen und Resektionen mit 7 von 10 Fällen wesentlich höher. Auch hier waren in 3 Fällen mehrere chirurgische Behandlungen nötig.

Bei den parossalen Sarkomen wurde bei einem Patienten eine Resektion, bei dem anderen Patienten eine Amputation durchgeführt. In beiden Fällen folgte ein zweiter Eingriff. Im ersten Fall machte ein Lokalrezidiv eine zweite Excision im Gesunden nötig, im anderen Fall zeigten die histologischen Schnitte von der Durchtrennungsstelle im Femur noch Tumorgewebe, so daß im Hüftgelenk exartikuliert werden mußte.

Zu 14.3. Hier lagen die am häufigsten verwendeten Strahlendosen im Bereich von 4000 - 6000 r/HD. Die verabreichte Dosis/Woche war in 57 % der Fälle im Bereich von 1000 bis 1500 r/HD. In den letzten Jahren werden üblicherweise 1000 r/HD / Woche appliziert.

Zu 14.4. Ein Blick auf die Zusammenstellung zeigt, daß CYC (Endoxan) das am häufigsten verwendete Cytostatikum darstellt. Im Abstand folgen VCR, ADM und MTX bzw. HDMTX und N2-Lost. 7 Kinder werden derzeit nach einem genau festgelegten Therapie-Schema cytostatisch behandelt.

15. Der Verlauf

15.1. Rezidive

Es wurden folgende Daten ausgewertet:

1) Die Zahl der Fälle, in denen nach Behandlung des Primärtumors ein Rezidiv aufgetreten ist.

Dabei wurde folgende Definition von Rezidiv verwendet: Jedes erneute Tumorwachstum am Ort oder in unmittelbarer Nähe des Primärtumors, dessen Wachstum durch chirurgische, strahlentherapeutische oder cytostatische Behandlung zum Stillstand gekommen war, wurde als Rezidiv betrachtet.

2) Die Art der Therapie oder der Therapiekombination, nach der ein Rezidiv aufgetreten ist.

3) Die Zeitspanne zwischen dem Ende der vorausgegangenen therapeutischen Maßnahmen und dem Auftreten des Rezidivs.

4) Die Therapie oder Therapiekombination, die zur Behandlung des Rezidivs angewandt wurde.

Tabelle 17 zeigt die Zahl der Rezidive nach verschiedenen Formen der Behandlung sowie die durchschnittliche Intervallzeit.

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 | $T_D$ * |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GESAMTZAHL DER REZIDIVE | 11 | 1 | 0 | 8 | 20 | 8,4 MO |
| NACH BESTRAHLUNG | 6 | 0 | 0 | 3 | 9 | 6,4 MO |
| NACH BESTRAHLUNG - CYTOSTATIKA | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 24,0 MO |
| NACH EXCISION-BESTRAHLUNG | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8,0 MO |
| NACH BESTRAHLUNG-AMPUTATION | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6,0 MO |
| NACH EXCISION - ODER RESEKTION | 1 | 1 | 0 | 3 | 5 | 9,5 MO |
| NACH EXCISION-BESTRAHLUNG CYTOSTATIKA | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 12,0 MO |
| NACH AMPUTATION-BESTRAHLUNG - CYTOSTATIKA | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 9,0 MO |
| NACH AMPUTATION | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4,0 MO |

Tab.17: Zahl der Rezidive nach den jeweiligen Behandlungsmethoden, sowie die durchschnittliche Intervallzeit $T_D$ zwischen Therapie und Rezidiv
* $T_D$ = durchschnittliche Intervallzeit (in Monaten)

In 2 Fällen traten Rezidive zweimal hintereinander auf. Dies wurde jeweils als Einzelfall betrachtet. Somit erniedrigt sich die absolute Zahl an Fällen mit Rezidiv auf 18.

Die wichtigsten Ergebnisse:

Die weitaus höchste Rezidivierungsneigung zeigen Tumoren, die lediglich bestrahlt wurden. In 9 von 20 Fällen war Bestrahlung die Primärtherapie. Den zweiten Platz nehmen Rezidive nach Excisionen und Resektionen ein. Nach anderen Therapiekombinationen traten Rezidive jeweils nur in einem Fall auf.

Die durchschnittliche Intervallzeit beträgt 8,4 Monate. Kürzere Zeiten von 6,4 Monaten zeigen Fälle, in denen primär bestrahlt wurde. Nach etwas längeren Zeiträumen rezidivierten Tumoren die excidiert oder reseziert wurden (9,4 Monate). Bei den anderen Therapieformen läßt die geringe Fallzahl eine Beurteilung der Durchschnittszeiten nicht zu.

Aufstellung 7 zeigt die weiterverfolgte Therapie - nach dem Auftreten von Rezidiven.

Aufstellung 7:

| | |
|---|---|
| 1) Keine weitere Therapie: | 8 Fälle |
| 2) Amputation: | 3 Fälle |
| 3) Excision: | 3 Fälle |
| 4) Amputation und Cytostatika: | 2 Fälle |
| 5) Resektion und Cytostatika: | 1 Fall |

6) Bestrahlung: 1 Fall

7) Bestrahlung und Cytostatika: 1 Fall

8) Cytostatika: 1 Fall

15.2. Metastasen:

Es wurden folgende Daten ausgewertet:

1) Gesamtzahl der Fälle, in denen Metastasen nachgewiesen werden konnten.

Dabei wurde folgende Definition von Metastase verwendet: Jede abseits vom Primärtumor auftretende Geschwulst, die in ihrer Histologie dem Primärtumor gleicht.

2) Die Zahl der Fälle, in denen Metastasen bereits bei der Diagnose des Primärtumors nachweisbar waren.

3) Die Zahl der Fälle, in denen Metastasen im weiteren Verlauf aufgetreten sind.

4) Die Lokalisation der Metastasen.

5) Der Zeitraum zwischen dem Therapiebeginn und dem Auftreten von Metastasen.

6) Die Therapieart oder Therapiekombination, nach der Metastasen aufgetreten sind.

7) Die Art der Behandlung der Metastasen.

8) Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der Metastasen und dem Exitus letalis.

Tabelle 18 zeigt die Gesamtzahl der Fälle mit Metastasen (bereits initial nachweisbar, im weiteren Verlauf aufgetreten) sowie deren Lokalisation.

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| ZAHL DER PATIENTEN MIT METASTASEN = M* | 23 | 0 | 0 | 23 | 46 |
| % VON N: | 79% | 0% | 0% | 88% | 80% |
| METASTASEN IN DIFFERENTEN GEWEBEN | 4 | 0 | 0 | 8 | 12 |
| METASTASEN BEREITS ZU BEGINN DER BEHANDLUNG | 1 | 0 | 0 | 7 | 8 |
| % VON M: | 4% | - | - | 30% | 17% |
| METASTASEN IM VERLAUF DER BEHANDLUNG | 22 | 0 | 0 | 16 | 38 |
| % VON M: | 95% | - | - | 69% | 82% |
| LOKALISATION DER METASTASEN: | | | | | |
| LUNGE | 22 | 0 | 0 | 14 | 36 |
| % VON M: | 95% | - | - | 60% | 78% |
| SKELETT | 2 | 0 | 0 | 7 | 9 |
| % VON M: | 8% | - | - | 30% | 19% |
| Z N S | 1 | 0 | 0 | 7 | 8 |
| % VON M: | 4% | - | - | 30% | 17% |
| HAUT - WEICHTEILE | 1 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| % VON M: | 4% | - | - | 13% | 8% |
| LYMPHKNOTEN | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| % VON M: | 4% | - | - | 4% | 4% |
| ABDOMEN | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| % VON M: | 8% | - | - | 0% | 4% |

Tab.18: Zahl der Fälle mit Metastasen sowie deren Lokalisation

* M = Zahl der Patienten mit Metastasen

Die wichtigsten Ergebnisse:
Die Zahl der Fälle mit Metastasen ist bei Osteosarkom und Ewing-Sarkom absolut gleich. Prozentual ergibt sich jedoch ein Unterschied von 79 % (Osteosarkom) zu 88 % (Ewing-Sarkom). Beim parossalen und Chondrosarkom sind keine Metastasen zu verzeichnen. Beim Ewing-Sarkom ist der Anteil der Patienten, bei denen bereits bei der Diagnosestellung Metastasen nachweisbar waren, bedeutend höher als beim Osteosarkom (7 von 8 Patienten).

Abbildung 10 zeigt die Lokalisation der Metastasen.

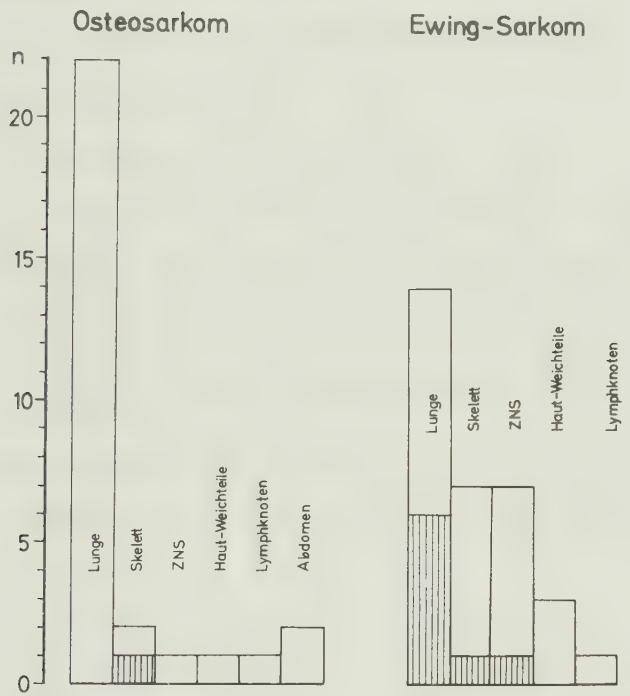


Abb.10: Lokalisation der Metastasen (Osteo- und Ewing-Sarkom)

Metastasen bereits zu Beginn der Behandlung nachgewiesen

Metastasen im Verlauf der Behandlung aufgetreten

In 95 % der Fälle finden sich Metastasen des Osteosarkoms in der Lunge (22 von 23 Fällen). Andere Lokalisationen sind sehr selten. Beim Ewing-Sarkom sind bei 14 von 23 Patienten die Metastasen in der Lunge lokalisiert (= 60 %). Mit je etwa 30 % (7 von 23 Fällen) sind auch ZNS und Skelett betroffen. Haut- und Weichteilbefall kommen, wie Lymphknotenmetastasen, nur selten vor.
In doppelt so vielen Fällen wie beim Osteosarkom siedeln sich die Tumorzellen beim Ewing-Sarkom in verschiedenen Geweben gleichzeitig ab (8, gegenüber 4 Fällen).
Da nur bei den Patienten, bei denen Metastasen nach der Diagnosestellung aufgetreten sind, präzise Angaben über die Zeiträume zwischen erstem Symptom, Therapiebeginn, Nachweis von Metastasen und Exitus möglich sind, sollen im folgenden nur noch diese Fälle behandelt werden.

Tabelle 19 zeigt die durchschnittliche Intervallzeit zwischen Therapiebeginn und Metastasennachweis in Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors.

| | OSTEOSARKOM N = 23* M = 23** | EWINGSARKOM N = 26 M = 23 | GESAMT N = 54 M = 46 |
|---|---|---|---|
| BESTRAHLUNG | 6 | 5 | 11 |
| DURCHSCHNITTSZEIT T*** | 6,3 | 7,2 | 6,7 |
| OPERATION | 1 | 0 | 1 |
| DURCHSCHNITTSZEIT T | 14,0 | - | 14,0 |
| BESTRAHLUNG - CYTOSTATIKA | 1 | 6 | 7 |
| DURCHSCHNITTSZEIT T | 5,0 | 12,0 | 11,2 |
| BESTRAHLUNG - OPERATION | 4 | 5 | 9 |
| DURCHSCHNITTSZEIT T | 7,2 | 74,5 | 44,5 |
| OPERATION - BESTRAHLUNG | 1 | 1 | 2 |
| DURCHSCHNITTSZEIT T | 9,0 | 8,0 | 8,5 |
| OPERATION - CYTOSTATIKA | 8 | 0 | 8 |
| DURCHSCHNITTSZEIT T | 14,3 | - | 14,3 |
| OPERATION - BESTRAHLUNG - CYTOSTATIKA | 6 | 4 | 10 |
| DURCHSCHNITTSZEIT T | 9,6 | 9,2 | 9,5 |
| KEINE THERAPIE | 0 | 2 | 2 |
| DURCHSCHNITTSZEIT T** | - | 2,5 | 2,5 |

Tab.19: Durchschnittliche Intervallzeit zwischen Therapie und Metastasennachweis in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform bzw. Kombination (Osteo- und Ewing-Sarkome)

* N = Gesamtzahl der Fälle
** M = Zahl der Fälle mit Metastasen
*** T = Intervallzeit T zwischen Therapiebeginn und Metastasennachweis
**** T = Intervallzeit zwischen 1.Symptom und Metastasennachweis

Das längste metastasenfreie Intervall läßt sich beim Osteosarkom mit der Methode Operation - Cytostatika erzielen (14,3 Monate). Beim Ewing-Sarkom ergibt die Kombination Bestrahlung-Operation die besten Ergebnisse (74,5 Monate). Dies Ergebnis ist jedoch insofern verfälscht, als hier der Fall Nr. 22 eingeht, bei dem nach extrem langen Zeiten (9-10 Jahre) Metastasen in Skelett, Weichteilen und Lunge auftraten. Das zweitbeste Ergebnis bringt beim Ewing-Sarkom die Therapiekombination Bestrahlung-Cytostatika mit 12 Monaten durchschnittlicher metastasenfreier Zeit. Das schlechteste Ergebnis ist zu erwarten, wenn keine Therapie begonnen wird. Dann lassen sich im Mittel nach 2,5 Monaten die ersten Metastasen nachweisen.

Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Intervallzeit zwischen 1.Symptom und dem Auftreten von Metastasen, unabhängig von der gewählten Therapie.

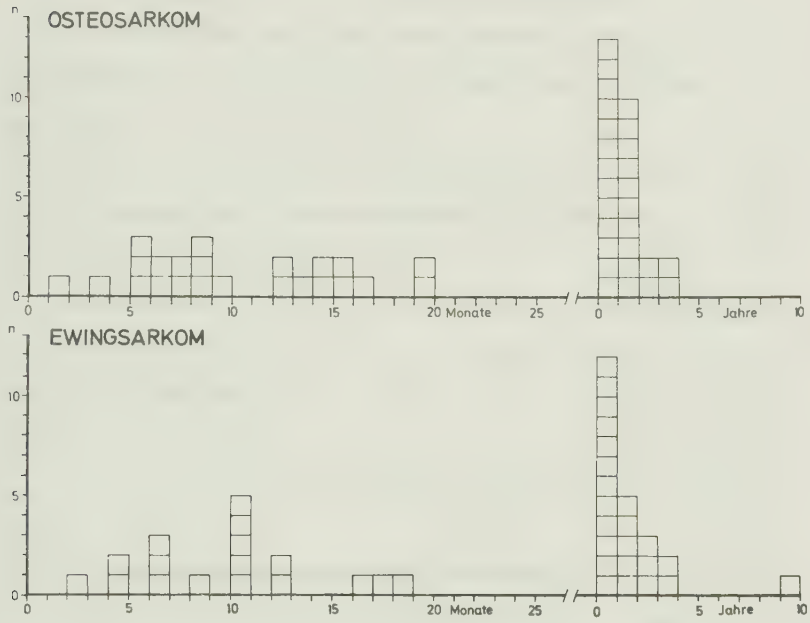


Abb.11: Intervallzeit zwischen 1.Symptom und Metastasennachweis (Osteo- und Ewing-Sarkom)

Die "kritische Zeit" für das Auftreten von Metastasen liegt beim Osteosarkom zwischen dem 6. und 10.Monat nach dem ersten Symptom und m.E. noch im 12. bis 16.Monat nach Beginn des Leidens. Beim Ewing-Sarkom findet sich eine stärkere Streuung. Hier ist die Gefahr einer Metastasierung auch nach mehr als 2 Jahren noch gegeben, wenn nicht bereits bei der Diagnose des Sarkoms Tumorabsiedelungen erkannt werden.
Aufstellung 8 gibt einen Überblick über die Therapie der Metastasen.

Aufstellung 8:

| | |
|---|---|
| 1) Keine weitere Therapie: | 23 Fälle |
| 2) Bestrahlung: | 10 Fälle |
| 3) Cytostatika: | 8 Fälle |
| 4) Bestrahlung und Cytostatika: | 5 Fälle |
| 5) Resektion aus der Lunge: | 3 Fälle |
| (1 Versuch der Thorakotomie mußte aufgegeben werden) | |
| 6) Excision: | 2 Fälle |
| 7) Excision und Cytostatika: | 1 Fall |

Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Metastasen und dem Tod der Patienten beträgt:

| | | |
|---|---|---|
| Osteosarkom: | 7,1 Monate | (1 - 24 Monate) |
| Ewing-Sarkom: | 11,1 Monate | (1 - 60 Monate) |

16. Überlebensraten

Es wurden folgende Daten ausgewertet:

1) Die Zeit zwischen 1.Symptom und Tod

2) Die Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod

3) Die Art der Therapie oder Therapiekombination

4) Die TMN-Klassifizierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

5) Das Jahr des Beginns der Krankheit.

Für die 10-, 5- und 2-Jahresüberlebensraten wurden folgende Patienten ausgewählt:

a) 10-Jahresüberlebensrate: Diagnose bis einschl. 1966 gestellt,

b) 5-Jahresüberlebensrate: Diagnose bis einschl. 1971 gestellt,

c) 2-Jahresüberlebensrate: Diagnose bis September 1974 gestellt.

Daraus ergibt sich folgendes Patientengut:

a) 10-Jahresüberlebensrate: 28 Patienten

b) 5-Jahresüberlebensrate: 35 Patienten

c) 2-Jahresüberlebensrate: 48 Patienten

9 Patienten wurden in den letzten beiden Jahren neu in die Behandlung aufgenommen und kommen deshalb für diese Aufstellung nicht in Betracht.

16.1. Tabelle 20 gibt einen Überblick über die 10-, 5- und 2-Jahresüberlebensraten nach dem ersten Symptom in den einzelnen histologischen Klassen.

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 J A H R E | | | | | |
| ZAHL DER PATIENTEN P* | 22 | 2 | 0 | 24 | 48 |
| DAVON AM LEBEN | 8 | 2 | 0 | 10 | 20 |
| % VON P | 36% | 100% | - | 41% | 41% |
| 5 J A H R E | | | | | |
| ZAHL DER PATIENTEN P | 15 | 1 | 0 | 19 | 35 |
| DAVON AM LEBEN | 0 | 1 | 0 | 3 | 4 |
| % VON P | 0% | 100% | - | 15% | 11% |
| 10 J A H R E | | | | | |
| ZAHL DER PATIENTEN P | 11 | 1 | 0 | 16 | 28 |
| DAVON AM LEBEN | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| % VON P | 0% | 100% | - | 6% | 7% |

Tab.20: 10-5-2-Jahresüberlebensraten nach dem ersten Symptom
* P = Zahl der Patienten für die Aufstellung

Tabelle 21 gibt einen Überblick über die 10-, 5- und 2-Jahresüberlebensraten nach Diagnosestellung in den einzelnen histologischen Klassen.

| | OSTEO-SARKOM N = 28 | PAROSS. SARKOM N = 2 | CHONDRO-SARKOM N = 1 | EWING-SARKOM N = 26 | GESAMT N = 57 |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 J A H R E | | | | | |
| ZAHL DER PATIENTEN P* | 22 | 2 | 0 | 24 | 48 |
| DAVON AM LEBEN | 7 | 2 | 0 | 6 | 15 |
| % VON P | 31% | 100% | - | 25% | 31% |
| 5 J A H R E | | | | | |
| ZAHL DER PATIENTEN P | 15 | 1 | 0 | 19 | 35 |
| DAVON AM LEBEN | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| % VON P | 0% | 100% | - | 10% | 8% |
| 10 J A H R E | | | | | |
| ZAHL DER PATIENTEN P | 11 | 1 | 0 | 16 | 28 |
| DAVON AM LEBEN | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| % VON P | 0% | 100% | - | 6% | 7% |

Tab.21: 10-5-2-Jahresüberlebensraten nach Diagnosestellungen
* P = Zahl der Patienten für die Aufstellung

Ergebnis:

Nach Diagnosestellung ist die 2-Jahresüberlebensrate des Osteosarkoms mit 31 % besser als diejenige des Ewing-Sarkoms (25 %). Nach 5 Jahren hat sich das Verhältnis zugunsten der Patienten mit Ewing-Sarkom verbessert. Es beträgt jetzt 10 % für das Ewing-Sarkom und 0 % für das Osteosarkom. Nach 10 Jahren waren noch in einem von 16 verwertbaren Fällen von Ewing-Sarkom ein Patient am Leben. Dieser Patient verstarb jedoch kurze Zeit später, so daß die 10-Jahresüberlebensrate beim Ewing-Sarkom auch mit 0 % angenommen werden muß.
In der Reihe der parossalen Sarkome sind die 2-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten gleichbleibend 100 %. Da es sich hier aber nur um 2 Fälle handelt, kann dies kaum als repräsentativ angesehen werden.
Das Chondrosarkom wird in dieser Aufstellung nicht geführt, da der einzige verwertbare Fall erst im Jahr 1976 zur Beobachtung kam.
Stellt man die gleichen Überlegungen für die Überlebensraten nach dem ersten Symptom an, so verbessern sich die Raten für alle histologischen Klassen zusammen von 31 % auf 41 % (2Jahre) von 8 % auf 11 % (5 Jahre). Bei den Raten für 10 Jahre tritt keine Änderung ein.

16.2. Abbildung 12 und 13 geben einen Überblick über den prozentualen Anteil der Lebenden in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform (1.Symptom/Diagnosestellung).

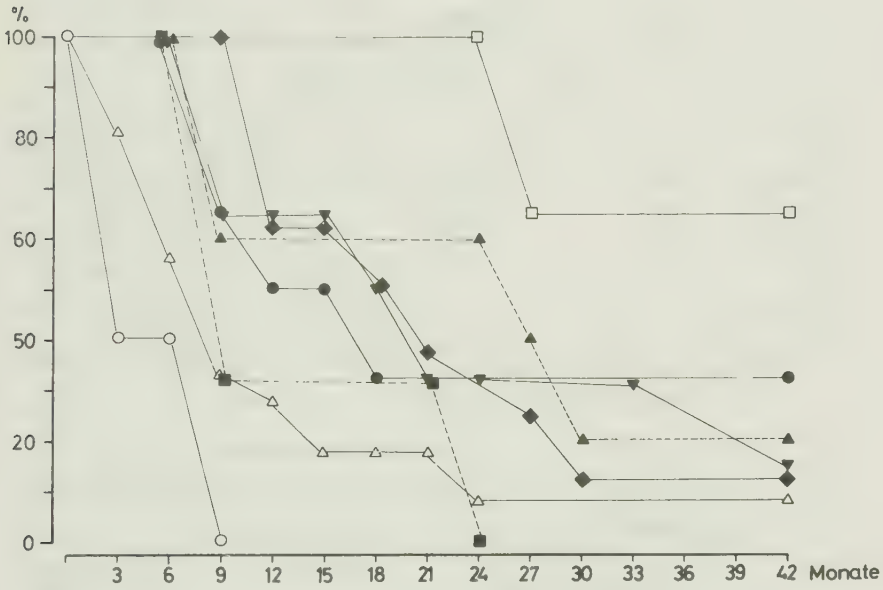


Abb.12: Überlebensraten nach dem ersten Symptom in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform bzw. Kombination

- □ Operation
- ■ Operation-Bestrahlung
- ● Operation-Cytostatika
- ◆ Operation-Bestrahlung-Cytostatika
- △ Bestrahlung
- ▲ Bestrahlung-Operation
- ▼ Bestrahlung-Cytostatika
- ○ Keine Therapie

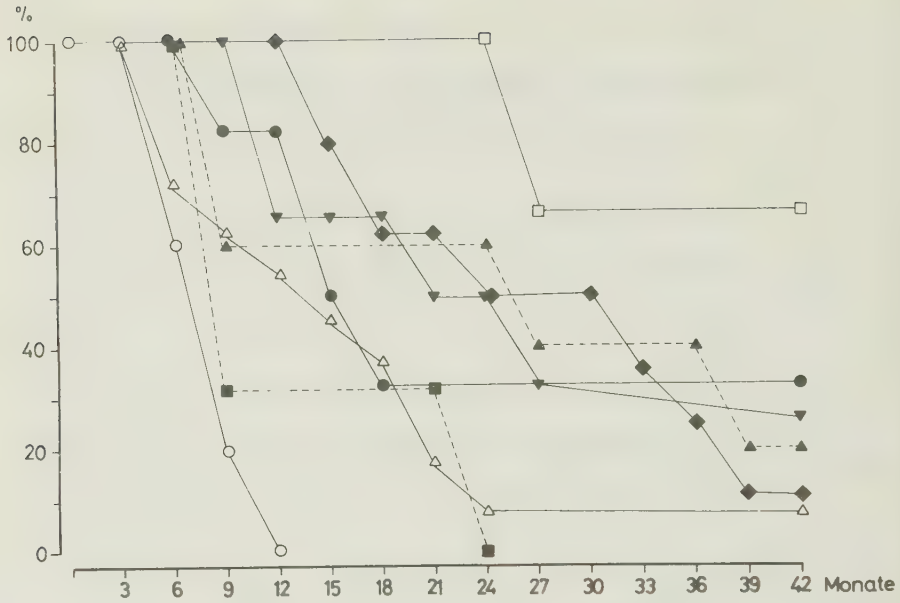


Abb.13: Überlebensraten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform bzw. Kombination

- □ Operation
- △ Bestrahlung
- ■ Operation-Bestrahlung
- ▲ Bestrahlung-Operation
- ● Operation-Cytostatika
- ▼ Bestrahlung Cytostatika
- ◆ Operation-Bestrahlung-Cytostatika
- ○ keine Therapie

Derzeit sind 13 der 57 Patienten am Leben. Für die 44 Fälle, in denen der Patient nicht mehr am Leben ist, errechnen sich folgende durchschnittliche Überlebenszeiten nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Therapieform:

1) Operation-Cytostatika-Bestrahlung (9Fälle) 28,7 Monate
2) Bestrahlung-Cytostatika (5 Fälle) 27,4 Monate
3) Operation (1 Fall) 25,0 Monate
4) Bestrahlung-Operation (5 Fälle) 22,2 Monate
5) Operation-Cytostatika (5 Fälle) 14,0 Monate
6) Operation-Bestrahlung (3 Fälle) 12,0 Monate
7) Bestrahlung (11 Fälle) 11,7 Monate
8) Keine Therapie (5 Fälle) 4,3 Monate

Aufstellung 9 gibt einen Überblick über die Patienten, die derzeit am Leben sind.

Aufstellung 9:

| Nr. | Zeit seit Diagnose | Zeichen der Krankheit | Histologie | Therapiemethode |
|---|---|---|---|---|
| 6 | 24 Jahre | keine | paross.Sarkom | Exartikulation |
| 37 | 4 Jahre | keine | Osteosarkom | Amputation, Cytostatika |
| 38 | 3 6/12 J. | keine | paross.Sarkom | Resektion |
| 40 | 3 3/12 J. | Metastasen | Osteosarkom | Amputation, Cytostatika |
| 46 | 1 10/12 J. | keine | Ewing-Sarkom | Excision, Bestrahlung, Cytostatika |
| 48 | 9/12 J. | keine | Ewing-Sarkom | Resektion, Bestrahlg.,Cytost. |
| 49 | 7/12 J. | fragl.Met. | Osteosarkom | Amputat.,Cytost. |
| 51 | 7/12 J. | keine | Osteosarkom | Amputat.,Cytost. |

Zu Aufstellung 9:

| Nr. | Zeit seit Diagnose | Zeichen der Krankheit | Histologie | Therapie-methode |
|---|---|---|---|---|
| 53 | 9/12 J. | mit Primärtumor | Chondrosarkom | Bestrahlung |
| 54 | 4/12 J. | keine | Osteosarkom | Bestrahlung, Amputation, Cytostatika |
| 55 | 3/12 J. | keine | Osteosarkom | Amputation, Cytostatika |
| 56 | 1/12 J. | keine | Osteosarkom | radikale Operation (Cytostatika) |
| 57 | 1/12 J. | mit Primärtumor | Ewing-Sarkom | Bestrahlung, Cytostatika |

16.3. Aufstellung 10 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der initialen TMN-Klassifizierung.

Aufstellung 10:

| | | |
|---|---|---|
| Gruppe 1: | $T_0\ M_0\ N_0$: | 3,0 Monate |
| | $T_1\ M_0\ N_0$: | -- |
| | $T_2\ M_0\ N_0$: | 25,4 Monate |
| | $T_3\ M_0\ N_0$: | 22,1 Monate |
| | $T_4\ M_0\ N_0$: | 20,0 Monate |
| Gruppe 2: | $T_1\ M_1\ N_0$: | -- |
| | $T_2\ M_1\ N_1$: | -- |
| | $T_3\ M_1\ N_0$: | 5,2 Monate |
| | $T_4\ M_1\ N_0$: | 2,0 Monate |

| | | |
|---|---|---|
| Gruppe 3: | $T_1$ $M_1$ $N_1$: | -- |
| | $T_2$ $M_1$ $N_1$: | 9,0 Monate |
| | $T_3$ $M_1$ $N_1$: | 1,0 Monat |
| | $T_4$ $M_1$ $N_1$: | 10,0 Monate |
| Gruppe 4: | $T_1$ $M_0$ $N_1$: | 5,0 Monate |
| | $T_2$ $M_0$ $N_1$: | 67,0 Monate *) |
| | $T_3$ $M_0$ $N_1$: | 36,9 Monate |
| | $T_4$ $M_0$ $N_1$: | -- |

*) Hier geht Fall Nr. 6 ein (parossales Sarkom) mit 24 Jahren Überlebenszeit.

Ergebnis:

Mit mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der TMN-Tumorausbreitung bei Diagnosestellung zeigen, daß die Überlebenszeiten in Gruppe 1 (Tx Mo No) und in Gruppe 4 (Tx Mo N1) in den gleichen Größenordnungen liegen, während sie in den Gruppen 2 (Tx M1 No) und 3 (Tx M1 N1) in etwa gleich schlecht sind. Die bereits erfolgte Metastasierung läßt also die Überlebenszeiten sehr schnell sinken.

Teil III

Diskussion

In der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital wurden in der Zeit vom 1.1.1947 - 1.9.1976 78 Patienten unter der Annahme eines primär malignen Knochentumors oder dessen Folgeerscheinungen behandelt. Aus verschiedenen Gründen konnten für die Gesamtaufstellung 21 Fälle nicht verwendet werden. In dem verbliebenen Krankengut von 57 Patienten genügte sowohl die Sicherung der Diagnose als auch die Vollständigkeit der Unterlagen den gesetzten Anforderungen. Trotzdem konnte nicht vermieden werden, daß insbesondere im Bereich der Anamnese - und Befunderhebung durch ungenaue oder unvollständige Protokollierung und Überlieferung in einigen Fällen keine lückenlosen Angaben möglich waren. Zur Auswertung und Therapie und Verlauf konnten jedoch in allen Fällen ausreichende Informationen erhalten werden. Allgemein sei vorangestellt, daß die relativ geringe Anzahl der Fälle, die Zersplitterung in verschiedene histologische Klassen sowie der lange Beobachtungszeitraum von fast 30 Jahren, in dem sich die Möglichkeiten von Diagnostik und Therapie entscheidend verändert haben, eine Beurteilung der Ergebnisse erschweren.

Diese Schwierigkeiten bieten sich jedoch nach KUFFER (1970) allen Autoren, die sich mit dem Thema primär

maligne Knochentumoren im Kindesalter beschäftigen. Durch die Seltenheit dieser Malignome müssen in allen Serien sehr lange Zeitspannen berücksichtigt werden. Um in den einzelnen Zusammenstellungen statistisch verwertbare Zahlen zu erhalten, können verschiedene Kriterien, wie z.B. das Alter des Patienten, das Ausmaß der Dissemination der Erkrankung, die sich im Laufe der Jahre ändernden Behandlungsmethoden usw. nicht genügend Berücksichtigung finden. Auch in der Kinderklinik der Universität München sind Patienten mit primär malignen Knochentumoren selten. Eine Häufigkeit von 0,5 % unter der Gesamtzahl der stationären Aufnahmen deckt sich mit der Angabe von KUFFER (1970), der an der Universitätskinderklinik Bern in den Jahren 1958-1967 bei 20.000 stat. Aufnahmen 10 Fälle von primär malignen Knochentumoren beobachtete. Da Kinder mit dieser Art von Malignomen in den letzten Jahren häufig stationär aufgenommen werden (Kontrollen, cytostatische Therapie) gibt die Zahl ihrer stationären Aufnahmen, bezogen auf die Gesamtzahl, eine höhere Aufnahmefrequenz. Hier ergibt sich für die Kinderklinik München bei annähernd 220 Aufnahmen (die exakte Zahl konnte nicht ermittelt werden, was jedoch bei den Zahlenverhältnissen, wie sie hier vorliegen, einen vernachlässigbaren Fehler darstellt) eine Häufigkeit von 1 Promille.

Ähnliche Zahlen findet WELTE (1974) in der Kinderchirurgischen Klinik Köln: 52 Patienten auf 53.900 stat.Aufnahmen = 0,9 Promille. Die ständig wachsende Zahl der Patienten/Jahr mit primär malignen Knochentumoren ist weniger Ausdruck eines gehäuften Auftretens dieser Krankheit, als Zeichen einer verstärkten Spezialisierung und Zentralisierung in der Kinderklinik München mit vergrößertem Einzugsbereich für Patienten mit Malignomen. Von den 57 untersuchten Fällen waren 28 (49 %) Osteosarkome, 26 (45 %) Ewing-Sarkome, 2 parossale Sarkome und ein Fall von Chondrosarkom. Die Häufigkeit von Osteo- und Ewing-Sarkomen ist in dieser Serie also annähernd gleich. Es kann weder die Auffassung von KUFFER (1970), der 80 % aller kindlichen malignen Knochentumoren den Osteosarkomen zurechnet, noch von ROWLAND (1960), der in seiner Serie 41 % Ewing-Sarkome und nur 20 % Osteosarkome findet, bestätigt werden.
2/3 der Fälle (38 von 57) = 66 % wurden anhand von histologischen Präparaten nachgeprüft. In den restlichen 19 Fällen stammen die histologischen Gutachten zum überwiegenden Teil von pathologischen Instituten anderer Universitäten. In jedem Fall wurde jedoch die Diagnose in irgendeiner Weise histologisch gesichert, was als Auswahlkriterium postuliert worden war. Bei 18 von 57 Präparaten mußte die Diagnose geändert, bzw. nach den Vorschlägen der WHO-Klassifizierung korrigiert werden.

Die hohe Zahl von neu eingruppierten Fällen überrascht zunächst. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich jedoch, daß dies eine Folge der geänderten Nomenklatur der malignen Knochentumoren ist. In den 50iger Jahren verstand man unter einem polymorphzelligen Sarkom des Knochens das, was heute als osteogenes Sarkom bezeichnet wird. Frühere Benennungen für die Ewing-Sarkome sind Rundzellensarkom, kleinzelliges Sarkom oder retikuläres Sarkom. Eine genauere Durchsicht der Befundbeschreibungen bestätigt dies in jedem Fall. In der Nachuntersuchung der Präparate wurde die Osteoidbildung als Malignitätskriterium verwendet (MEISTER), wobei ein geringerer Differenzierungsgrad höhere Malignität anzeigt.

In der Gruppe der Osteosarkome wurden bei 19 untersuchten Fällen 11 Fälle mit besonders geringem histologischen Differenzierungsgrad gefunden, während nur 8 Fälle mäßige oder starke Osteoidbildung zeigten. Dies könnte zum Teil die in dieser Serie schlechten Überlebensraten erklären.

Die Verteilung auf die beiden Geschlechter ist nahezu ausgewogen. Mit einer Quote von 1,15 : 1 (♂ : ♀) beim Osteosarkom und von 1,16 : 1 (♂ : ♀) beim Ewing-Sarkom und einer Gesamtrate von 1,11 : 1 zeigt sich zwar eine leichte Verschiebung zum männlichen Geschlecht, die jedoch nicht mit der Deutlichkeit in Erscheinung tritt, wie sie von den meisten Autoren beschrieben wird. Beim

Osteosarkom bestätigen sich die Zahlen von POPPE (1968) und beim Ewing-Sarkom die von WANG (1953) angegegebenen Werte.

Bei der Altersverteilung fällt auf, daß das Durchschnittsalter beim Osteosarkom beim männlichen Geschlecht erheblich höher liegt als beim Ewing-Sarkom. Diese Beobachtung machte auch HEMS (1970) und führt dies auf den verzögerten pubertären Wachstumsschub bei Knaben zurück. Beim weiblichen Geschlecht liegt das Durchschnittsalter beim Ewing-Sarkom höher als beim Osteosarkom, wenngleich hier die Differenzen nicht so groß sind. Für alle histologischen Klassen gesehen, verwischen sich die Unterschiede, das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt hier sogar bei beiden Geschlechtern einheitlich bei 9,6 Jahren. Während das Osteosarkom hauptsächlich zwischen dem 5. und 15.Lebensjahr auftritt, mit 2 Häufigkeitsgipfeln im 6. bzw. 11.-13.Lebensjahr, zeigt das Ewing-Sarkom eine breitere Streuung über alle Altersklassen mit einer gewissen Häufung im 9.-11.Lebensjahr. Diese Beobachtung könnte in gewisser Weise die These von der Wachstumsabhängigkeit des Osteosarkoms bzw. der Wachstumsunabhängigkeit des Ewing-Sarkoms stützen (LARSSON 1974).

Es wurden verschiedene Anamnesenzeiten herangezogen:

$A_1$ = Anamnesenzeit 1 = Zeitraum zwischen erstem Symptom und erstem Arztbesuch

$A_2$ = Anamnesenzeit 2 = Zeitraum zwischen erstem Arztbesuch und endgültiger Diagnose eines malignen Knochentumors

$A_3$ = Anamnesenzeit 3 = $A_1 + A_2$ = Gesamtzeitraum zwischen erstem Symptom und endgültiger Diagnosestellung.

Die Daten über die Dauer der Anamnese beim Osteosarkom stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. Die Spanne in der Gesamtanamnesendauer ($A_3$) reicht von 2 Wochen bis 15 Monaten und deckt sich damit am ehesten mit den Angaben von POPPE (1968) oder WEBER (1969). Der Durchschnittswert der Gesamtanamnesendauer liegt mit 3,4 Monaten geringfügig unter den von AAKHUS (1963) und KUFFER (1970) mit 3,8 Monaten angegebenen Wert.
In beiden Fällen von parossalem Sarkom errechnet sich ein Durchschnittswert der Gesamtanamnese von 10 Monaten. Dies liegt erheblich unter dem von MC KENNA (1966) errechneten Mittelwert von 18,5 Monaten. Hier sind jedoch die Fallzahlen in der vorliegenden Serie zu gering, um allgemeingültige Aussagen machen zu können.
Beim Ewing-Sarkom beträgt die durchschnittliche Dauer der Gesamtanamnesezeit ($A_3$) 5,6 Monate und korreliert so mit Angaben von MC SWAIN (1941) und BHANSALI (1963),

die 5 bzw. 6 Monate als durchschnittliche Anamnesenzeiten angeben.

Betrachtet man die Werte von $A_1$, so fällt auf, daß die Werte von $A_1$ beim Osteosarkom durchschnittlich niedriger liegen als beim Ewing-Sarkom. Dies widerspricht einer häufig geäußerten Meinung, daß die massiven Symptome eines Ewing-Sarkoms den Patienten besonders frühzeitig in ärztliche Behandlung führen.

Vergleicht man die Verhältniszahlen, die sich bei einer Gegenüberstellung von $A_1$ und $A_2$ ergeben, so zeigt sich, daß beim Osteosarkom die Zeit, die bis zur endgültigen Diagnose vergeht, deutlich kürzer ist als die Zeit, die der Patient verstreichen läßt. Noch erheblich ausgeprägter ist dies beim parossalen Sarkom, mit seinem langsamen, nahezu symptomlosen Beginn und Verlauf, der Fall.

Beim Ewing-Sarkom dagegen erscheint die einwandfreie Diagnosestellung in manchen Fällen Schwierigkeiten zu bereiten, während Symptome relativ früh bemerkt werden. Dennoch liegt der Wert von 5,6 Monaten Gesamtanamnesendauer für das Ewing-Sarkom an der unteren Grenze, der mit 5-9 Monaten in der Literatur angegebenen Spanne (MC SWAIN 1941, MC CORMACK 1952, WANG 1953, BHANSALI 1963, DOMINIOK 1971). Dennoch ist für alle histologischen Arten zusammen die rasche Diagnosestellung mehr durch

den Patienten, in dem Fall durch die Eltern des Patienten, als durch den Arzt verzögert werden. Die durchschnittliche Gesamtanamnesenzeit liegt für alle histologischen Gruppen bei 4,7 Monaten.

Da die Malignome des Knochens außerordentlich früh metastasieren, wird von allen Autoren (DOMINIOK 1971, WITT 1975) die frühmöglichste Diagnosestellung und das rasche entschlossene therapeutische Vorgehen als ein wichtiges Mittel der Verbesserung der Prognose der malignen Knochentumoren in den Vordergrund gestellt.

Bei der Überprüfung von ätiologischen und disponierenden Faktoren ergibt sich, daß in 21 % aller Fälle die Sarkomentstehung vom Patienten oder dessen Eltern mit einem Trauma in Zusammenhang gebracht wurde. Meist wurden Sportverletzungen sowie Stürze von Leitern, Fahrrädern etc. angegeben. Der Zeitraum zwischen Trauma und Sarkomdiagnose liegt in 7 von 12 Fällen zwischen 3 und 6 Monaten.

Ob ein Trauma in irgendeinem Fall ursächlich an der Entstehung eines Sarkoms beteiligt ist, kann nachträglich schwer entschieden werden. Auffallend ist zumindest, daß die meisten Traumata in einem Zeitraum von 3-6 Monaten vor der Sarkomdiagnose liegen. Es ist dennoch Skepsis angebracht, denn die Traumaangabe kommt dem Kausalitätsbedürfnis des Menschen nach, besonders bei Eltern, die sich fassungslos fragen, warum nun gerade ihr Kind so

schwer erkrankt sein kann.

In 2 von 57 Fällen ist dem Knochensarkom eine Bestrahlung vorausgegangen (= 3,5 %). Dies deckt sich mit Angaben von MC KENNA (1966) und DAHLIN (1967), in deren Serien von osteogenen Sarkomen 3,9 bzw. 2,6 % strahleninduziert waren. Auffallend ist auch, daß in diesen beiden Fällen jeweils ein Malignom bestrahlt wurde, eine gewisse Disposition für maligne Zellwucherungen also nicht ausgeschlossen werden kann. Disponierende Krankheiten werden bei den Osteosarkomen in keinem Fall verzeichnet. Bei den Ewing-Sarkomen stellt sich die Frage, ob vorangegangene Osteomyelitiden als Fehldiagnosen anzusprechen sind (8 von 26 Fällen von Ewing-Sarkom wurden zunächst als Osteomyelitis angesehen) der maligne Tumor also schon zum Zeitpunkt der Osteomyelitisdiagnose vorhanden war, oder ob sich der maligne Tumor tatsächlich auf dem Boden einer chronischen Osteomyelitis gebildet hat. Anzeichen für eine Annahme der letzteren Vermutung finden wir in dieser Serie eventuell in Fall Nr. 22, da hier der Zeitraum zwischen Osteomyelitis- und Sarkomdiagnose ausreichend lange erscheint (über 3 Jahre). Alle anderen Fälle müssen unserer Ansicht nach als primäre Fehldiagnose gewertet werden. Eine besondere familiäre Disposition konnte nur in einem Fall nachgewiesen werden (Plasmozytom der Mutter). In 12 weiteren Fällen wurde über verschiedene Malignomformen in der engeren Verwandtschaft berichtet,

was aber nach Ansicht der meisten Autoren begrenzte Aussagekraft bezüglich einer familiären Disposition für primär maligne Knochentumoren besitzt.
Der von FRAUMENI (1967) nachgewiesene signifikante Größenunterschied zwischen Kindern mit Osteo- bzw. Ewing-Sarkom und Kindern mit Malignomen nicht-ossären Ursprungs konnte wegen der geringen Zahl von Meßwerten in dieser Serie nicht nachgewiesen werden.
Bestätigt werden konnten die Angaben, die in der Literatur bezüglich der Symptomatik gemacht werden. 96 % der Patienten mit Osteosarkom und 92 % der Patienten mit Ewing-Sarkom geben bei der Diagnosestellung Schmerzen an. Bei 60 % der Patienten mit Osteosarkom und 80 % der Patienten mit Ewing-Sarkom bilden Schmerzen das Erstsymptom. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur (SWEETNAM 1971, MC CORMACK 1952, MC SWAIN 1948). Die Schwellung bildet mit 85 % (Osteosarkom) und 88 % (Ewing-Sarkom) das zweithäufigste Symptom, ist jedoch als Erstsymptom sehr viel seltener. Bewegungseinschränkungen kommen in 59 % der Gesamtfälle vor. Weiter ist das häufige Auftreten von Appetit- und Gewichtsverlust (46 %), von Reduzierung des Allgemeinzustandes (42 %) von Fieber (53 %) und Schwellung der regionalen Lymphknoten (46 %) beim Ewing-Sarkom auffallend, eine Beobachtung, die von den meisten Autoren bestätigt wird (MC SWAIN 1949, DOMINIOK 1971). In 2 von 28 Fällen von Osteosarkom führte erst

die Spontanfraktur den Patienten zum Arzt. Diese Häufigkeit liegt im Mittel zwischen den Angaben von ADLER (1974), der in seinem Kollektiv 12,6 % fand und AAKHUS (1963) mit etwa 1 %. Die Angaben über Fieber beim Osteosarkom (10 %) liegen höher als von MC KENNA (1966) festgestellt (3 %), während in dieser Serie nur in 17 % Hinweise auf Appetit- und Gewichtsverlust vorliegen (MC KENNA 22 %). Insgesamt jedoch kann man sagen, daß sich in dieser Serie die Daten aus der Literatur bestätigen, insbesondere wenn man bedenkt, daß Symptome wie "Appetit- und Gewichtsverlust" oder Reduzierung des Allgemeinzustandes stark subjektiven Einflüssen unterliegen.
Übereinstimmung kann im großen und ganzen auch mit den Angaben anderer Autoren bezüglich der Lokalisation der Tumoren erzielt werden. Die von UNNI (1976) festgestellte Prävalenz der rechten Körperhälfte (er fand 37 Läsionen rechts, 31 links) zeigte sich mit einem Verhältnis von 41 : 34 (re : li) auch in dieser Serie, ohne daß dafür eine Erklärung gegeben werden könnte.
Bei den Osteosarkomen sind 61 % der Tumoren im Kniegelenksbereich lokalisiert, während sich für das Ewing-Sarkom in diesem Bereich nur 20 % ergeben. Dies entspricht den Angaben von LINDBOM (1961), der bei seinen 96 Fällen von Osteosarkom 57 % in der Knieregion lokalisiert fand. Auch die stärkere Streuung des Vorkommens von Ewing-Sarkom - hier werden neben den langen Röhrenknochen auch Becken,

Wirbelsäule, Schädel, Mandibula befallen - wird von den meisten Autoren bemerkt (DAHLIN 1967).
Etwa zu gleichen Prozentsätzen ist in dieser Serie bei Osteosarkom und Ewing-Sarkom die untere Extremität befallen (64 bzw. 62 %). Auch DAHLIN (1967) fand in seiner Serie von Ewing-Sarkomen 61,4 % in der unteren Extremität lokalisiert. Bestätigt werden konnte die weitgehende Sarkomfreiheit der Phalangen, Metacarpalia und Metatarsalia (LEE 1969).
Betrachtet man die Häufigkeit des Vorkommens in langen Röhrenknochen, so dominiert das Osteosarkom mit 85 % vor dem Ewing-Sarkom mit 50 %. Insgesamt ergibt sich eine Häufigkeit von 64 %. Bei 17 von 19 Patienten mit Osteosarkom, bei denen die Lokalisation genauer ermittelt werden konnte, ist die Metaphyse betroffen (vergleiche KUFFER 1974, WELTE 1974), während sich beim Ewing-Sarkom die Aussage der meisten Autoren bestätigt, die das Sarkom hauptsächlich in den Diaphysen finden (KUFFER 1974, OTT 1970, HEISS 1970). In dieser Serie ist in 9 von 11 Fällen die Diaphyse betroffen.
Wie auch HEISS (1970) in seiner Serie nachwies, neigt das Ewing-Sarkom nicht dazu, die Epiphysenfugen zu überschreiten. Bei 3 Patienten mit Osteosarkom lagen bei der Diagnosestellung bereits multiple Läsionen in mehreren Knochen vor. In 2 Fällen ging eine massive Bestrahlung voraus (Fall Nr. 44 und 56). In einem Fall (Nr. 14) waren

Radius und Ulna gleichzeitig betroffen. Das Sarkom hatte sich also per continuitatem ausbreiten können. Bei Ewing-Sarkom und Chondrosarkom waren je 1 Fall von Befall mehrerer Beckenknochen zu verzeichnen (Nr. 53 und 25). Es kamen jedoch auch 2 Fälle von Ewing-Sarkom zur Beobachtung, wo bereits bei der Diagnosestellung multiple Lokalisationen in keineswegs benachbarten Knochen vorhanden waren (Nr. 1 und 2). Die Meinung einiger Autoren, wonach das Ewing-Sarkom möglicherweise multifocal entstehen kann, würde dadurch in gewisser Weise unterstützt (MICHAEL 1964). Bei den Werten der TMN-Klassifizierung, die in dieser Serie mit 57 % für Tx Mo No, 7 % für Tx M1 No, 7 % für Tx M1 N1 und 28 % für Tx Mo N1 gefunden werden, ist ein Vergleich mit Angaben in der Literatur kaum möglich, da mit diesem Schema erst in den letzten Jahren gearbeitet wird und deshalb auch noch kaum Veröffentlichungen vorliegen. Den Werten in dieser Serie kann keine große Aussagekraft zugemessen werden, da man in früherer Zeit bei der Befunderhebung auf die Tastbarkeit der regionalen Lymphknoten offensichtlich weniger Wert gelegt hat und die Protokollierung dieser Befunde in manchen Fällen nicht sehr zuverlässig erscheint.

Diagnoseweg

Bei den Laborwerten konnten die Werte der alkalischen Phosphatase nicht, wie ursprünglich geplant, ausgewertet

werden. Neben der relativ geringen Anzahl der Meßwerte, die überhaupt erhalten werden konnten, erschwerte noch die Vielfalt der laborchemischen Methoden (in einigen Fällen fehlte auch die Maßeinheit) einen sinnvollen Vergleich.

Bei den Werten der BKS zeigt sich, daß beim Osteosarkom 54 % der Werte im Bereich der Norm liegen, während dies beim Ewing-Sarkom nur in 33 % der Fall ist. Auch bei den pathologisch erhöhten BKS-Werten erweist sich, daß der Anstieg der BKS beim Osteosarkom im Durchschnitt nicht so hoch liegt wie beim Ewing-Sarkom. Beim Osteosarkom liegen 40 % der Werte zwischen 20 - 60, während beim Ewing-Sarkom 45 % der Werte zwischen 40 - 80 liegen. Ein BKS-Anstieg über 80 kommt beim Osteosarkom praktisch nicht vor, während beim Ewing-Sarkom in 3 von 24 Fällen Werte über 80 beobachtet werden. Dies bestätigt Beobachtungen nahezu aller Autoren (KUFFER 1970, LICHTENSTEIN 1972), die beim Ewing-Sarkom einen wesentlich häufigeren und höheren Anstieg der BKS beschreiben als beim Osteosarkom. Dagegen konnten Angaben vieler Autoren, die beim Ewing-Sarkom in 40 - 50 % aller Fälle erhöhte Leukozytenwerte (DOMINIOK 1971, MC SWAIN 1949) feststellen, in dieser Serie nicht bestätigt werden. Hier finden sich nur in 8 % aller Ewing-Sarkomfälle erhöhte Leukozytenwerte über 12.000. Der relativ niedrige Wert von 5 % erhöhter Leukozytenwerte beim Osteosarkom liegt im Be-

reich der Angaben in der Literatur.
Volle Bestätigung findet in dieser Serie die Feststellung von LANGE (1960), wonach bei malignen Knochentumoren die Werte der $\alpha_2$-Globuline erhöht sind. Eine Erhöhung über 10 % ergab sich in 100 % der gemessenen Osteosarkomfälle und in 88 % der Ewing-Sarkomfälle. Dieser, allerdings nicht spezifische Wert, sollte aber dennoch in die Routinediagnostik der malignen Knochentumoren aufgenommen werden.
Eindeutige Angaben über die absolute Häufigkeit der verschiedenen röntgenologischen Zeichen fehlen in der Literatur zumeist, so daß ein Vergleich der hier gewonnenen Zahlen nicht möglich erscheint. Als die beiden häufigsten Zeichen werden in den Röntgenbefunden dieser Serie Destruktionen im Markraum und Befall der Corticalis (jeweils 88 %) genannt. Dritthäufigstes Zeichen ist die Infiltration der umgebenden Weichteile mit insgesamt 55 %. Typische Periostreaktionen wie Spiculae und Codman-Dreiecke werden in 54 % der Osteosarkomfälle und das sog. Zwiebelschalenphänomen in 44 % der Fälle von Ewing-Sarkom beschrieben. Pathologische Frakturen kommen in 1/4 der Fälle von Osteosarkom zur Beobachtung. Insgesamt war in 61 % der Fälle auf Grund des Röntgenbildes die Diagnose "Sarkom" ohne genauere histologische Zuordnung möglich. Dieser Wert liegt etwas niedriger als ihn HECKER 1974 und KUFFER 1970 mit 70 % angeben. Er deckt sich jedoch genau mit den An-

gaben von POPPE (1968), der ebenfalls einen Wert von 61 % feststellt.

Endgültige Klarheit konnte also auch in dieser Serie nur die histologische Untersuchung des Tumors bringen. Gemäß der Definition der jeweiligen Tumorart konnte Tumorosteoid in 100 % der Fälle von Osteosarkom und kleine relativ monomorphe Rundzellen in 100 % der Ewing-Sarkomfälle nachgewiesen werden. In 60 % der Fälle ist die Zahl der Mitosen erhöht, Nekrosen werden in 52 % der Fälle beschrieben. Faserige Strukturen kommen in 52 % der Fälle zur Beobachtung. Weniger häufig, jeweils zwischen 20 - 30 % der Fälle zeigen sich Hämorrhagien, chondroblastische Differenzierungen, Riesenzellen oder spindelige Zellen.

Diese Befunde lassen sich in ihrer Gesamtheit durchaus mit den Beschreibungen des mikroskopischen Bildes der jeweiligen Tumorart in Einklang bringen.

Eine Bestrahlung vor der Probeexcision wurde in 6 von 51 Fällen durchgeführt. In den letzten Jahren verzichtete man völlig darauf (HECKER 1974). In 2 Fällen führte sie zu einer solch starken Veränderung des histologischen Bildes, daß eine einwandfreie feingewebliche Beurteilung nicht mehr möglich erschien.

Andere diagnostische Maßnahmen, wie Angiographie, Lymphographie, Szintigraphie oder Thermographie kommen in dieser Serie entweder überhaupt nicht (Thermographie) oder nur

sehr zögernd zur Anwendung (Angiographie 14 %, Lymphographie 1 %, Szintigraphie 12 %). Dabei konnten sie in nahezu allen Fällen Angaben über Lokalisation und Ausdehnung des Tumors liefern. Nur in einem Fall einer Angiographie zeigte sich nicht das typische Bild eines malignen Knochentumors, was zusammen mit nicht ganz eindeutigen anderen Befunden zunächst zu der Fehldiagnose eines benignen Tumors führte (Fall 43). In allen anderen Fällen konnte jedoch der Verdacht eines malignen Tumors bestätigt werden. Szintigraphische Methoden werden in den letzten Jahren häufiger zum Ausschluß von Metastasen vor Amputationen oder zur Metastasensuche im weiteren Verlauf der Behandlung eingesetzt. Insgesamt würden die doch sehr aufschlußreichen und zuverlässigen Angaben, die diese Methoden liefern, eine häufigere routinemäßige Verwendung rechtfertigen.

Bei der Besprechung der Therapie muß folgendes vorausgeschickt werden:

Die wenigsten Patienten in dieser Serie sind nach einem einheitlichen Therapieplan oder -schema behandelt worden. Meist spielten eine Menge von Zufallsfaktoren (Erstbehandlung in anderen Kliniken, Stellung der Eltern zu Amputation oder Bestrahlung, vom Erstbehandler vertretene Lehrmeinung, Konsequenz der Behandlungsführung usw.) beim Zustandekommen der endgültigen Therapieform eine Rolle. Erst mit der Einrichtung der onkologischen Ambu-

lanz im Hause zu Beginn der 70er Jahre wurde ein Instrument geschaffen, das erstens die Kommunikation zwischen chirurgischer und onkologisch-pädiatrischer Behandlung herstellt. Zweitens werden hier optimale Behandlungspläne nach den neuesten Erkenntnissen der Onkologie für alle Malignomformen des Kindesalters aufgestellt. Die personelle Konstanz ermöglicht drittens eine konsequente Überwachung und Behandlung der krebskranken Kinder und sichert eine gewisse psychologische Führung, die bei der über Jahre hinweg geführten Cytostatikatherapie unbedingt nötig erscheint. Viertens gibt die standardisierte Behandlungsform die Möglichkeit mit der ansteigenden Zahl von Fällen auch einem statistischen Vergleich der einzelnen Behandlungsmethoden anzustellen. Derzeit läuft eine Studie "Management of Osteogenic Sarcoma with Methotrexate, Adriamycin and Cyclophosphamid" zur Beurteilung der Effektivität, die eine konsequente cytostatische Therapie bei der Verhinderung der Metastasenbildung nach chirurgischer Behandlung hat.

Diese onkologische Ambulanz (LAMPERT) hat nun in den letzten Jahren folgende Behandlungspläne aufgestellt:

a) Osteosarkom: Bei Verdachtsdiagnose Probeexcision bei liegenden Tourniquets. Bei Bestätigung der Diagnose durch Schnellschnitt, wenn möglich, sofortige Amputation oder Radikaloperation. Meist noch intraoperativ Beginn

mit cytostatischer Therapie, die mindestens 1 Jahr lang mit einer genau festgelegten Folge von CYC, VCR, HDMTX und ADM weitergeführt wird. Eventuell auftretende solitäre Metastasen sollten reseziert werden.

b) Parossales Sarkom: Wenn möglich Excision im Gesunden - keine Amputation, keine cytostatische Nachbehandlung.

c) Chondrosarkom: Möglichst radikale Operation (Amputation) wegen mangelnder Strahlen- und Cytostatikasensibilität keine derartige Nachbehandlung.

d) Ewing-Sarkom: Nach Diagnosestellung möglichst radikale Operation. Postoperativ wird eine Strahlentherapie sowie eine cytostatische Kombinationstherapie über mindestens 1 Jahr angeschlossen.

Diese standardisierten Verfahren kommen, wie erwähnt, erst in den letzten Jahren konsequent zur Anwendung. Zuvor war die Auswahl der Therapieform sehr dem Zufall überlassen. Das gleiche Problem läßt sich jedoch in fast allen größeren Studien über maligne Knochentumoren verfolgen.

Serien, wie diejenigen von MARCOVE (1970) oder LEE (1969), die ein einheitlich behandeltes Patientengut vorstellen, sind bisher noch selten.

Zusammenstellungen über die Häufigkeit der Anwendung von einzelnen Therapieformen sagen allein noch wenig aus. Bedeutung gewinnt die Therapieform erst bei der Frage, inwieweit sie auf den Verlauf der Krankheit, auf Rezidi-

vierungsneigung, Metastasierungsfrequenz und -intervall sowie auf die Überlebenszeit Einfluß gewinnt.
In unserer Serie treten die weitaus meisten Rezidive nach alleiniger Bestrahlung und Excisionen oder Resektionen auf. Mit diesen Methoden gelingt es offenbar nicht, alle Tumorzellen vollständig zu devitalisieren oder zu entfernen. Diese Beobachtung stützt die Auffassung von URTASUN (1973). Nach allen anderen Behandlungsmethoden tritt jeweils immer nur in einem Fall ein Rezidiv auf, weshalb sich auch die Intervallmittelwerte schwer vergleichen lassen. Nach Bestrahlung treten im Mittel nach 6,4 Monaten Rezidive auf, nach Excisionen und Resektionen nach durchschnittlich 9,5 Monaten. Ähnlich unterdurchschnittliche Ergebnisse bringt die alleinige Bestrahlung auch bezüglich des Metastasierungsintervalls. Sie steht, nach den Fällen in denen keine Therapie mehr versucht wurde (2,5 Monate) mit einer Durchschnittszeit von 6,7 Monaten an zweitletzter Stelle. Im weiteren Abstand folgen die Behandlungsmethoden Operation - Nachbestrahlung, Operation - Bestrahlung - Cytostatika, Bestrahlung - Cytostatika, alleinige Operation, Operation - Cytostatika und die längste metastasenfreie Zeit ergibt sich in dieser Serie bei der Behandlungsmethode Vorbestrahlung - Operation (mit 49,5 Monaten). In diese Kategorie reiht sich jedoch der Fall Nr. 22 ein, bei dem erst nach fast 10 Jahren Metastasen eines Ewing-Sarkoms

aufgetreten waren, was dies Ergebnis in gewisser Weise verfälscht.

Betrachtet man nur die Osteosarkome allein, so bewähren sich in dieser Serie die Methoden Operation - Cytostatika und alleinigæs chirurgisches Vorgehen am besten (14,3 bzw. 14 Monate metastasenfreies Intervall).

Die kritische Zeit für das Auftreten von Metastasen beim Osteosarkom liegt einmal bei 6-10 Monaten nach Beginn des Leidens (meist nach Therapieformen wie Bestrahlung, Bestrahlung und Cytostatika und Bestrahlung - Operation) und zum anderen auch in der Zeit zwischen dem 12. und 16.Monat (meist nach Behandlungsformen wie Operation allein und Operation - Cytostatika). Die Neigung zu Spätmetastasierung ist beim Osteosarkom nicht so ausgeprägt wie beim Ewing-Sarkom. Beim Ewing-Sarkom besteht eine zwiespältige Tendenz: Einerseits gibt es beim Ewing-Sarkom Fälle, die sehr früh metastasieren und fulminant verlaufen. Hier waren in 7 von 23 Fällen bereits bei der Diagnosestellung Metastasen nachzuweisen (Osteosarkom: 1 von 23 Fällen), andererseits gibt es beim Ewing-Sarkom Fälle, die sehr spät metastasieren (Nr. 22, 8, 29, 19). Auffallend ist, daß einige dieser Fälle aus osteomyelitischen Veränderungen hervorgegangen sein könnten (Nr. 22, 8 und 29). Sie haben alle eine auffallend lange Anamnese (außer Nr. 19) und zeigen in manchen Fällen ein sehr gutes Ansprechen auf Cytostatika (Nr.22

und 26). Die Gefahr einer Spätmetastasierung ist jedoch beim Ewing-Sarkom immer gegeben, auch wenn das Leiden, wie in Fall 19, zunächst beherrscht zu sein scheint. Dies ist vermutlich mit ein Grund für die immer wieder auftretenden Spekulationen über eine multifokale Entstehung des Ewing-Sarkoms (MICHAEL 1964). Betrachtet man die Lokalisationen der Metastasen, so fällt auf, daß Osteosarkome vorwiegend in die Lunge metastasieren (95 %), andere Lokalisationen treten selten auf. Das Ewing-Sarkom hingegen zeigt eine starke Tendenz außer im Lungenparenchym auch im ZNS und in anderen Skelettabschnitten Tumorabsiedelungen zu bilden (je 30 % Häufigkeit). Oft treten die Metastasen in verschiedenen Geweben gleichzeitig auf. All diese Beobachtungen stehen durchaus im Einklang mit anderen Autoren (SUTOW 1975, PEARLMAN 1973, SWOBODA 1969).
Die Zeit zwischen dem Auftreten von Metastasen und dem Tod beträgt beim Osteosarkom im Mittel 7,1 Monate (Vergleiche: SWEETNAM: 6 Monate), beim Ewing-Sarkom sind es dagegen 11,1 Monate. Der Unterschied kann darin liegen, daß die Patienten beim Osteosarkom, infolge der massiven Metastasierung in der Lunge, relativ rasch durch die sich entwickelnde pulmonale Insuffizienz ad exitum kommen, während eine häufige terminale Todesursache beim Ewing-Sarkom der allgemeine Marasmus, die Tumorkachexie, darstellt.

Über die Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsformen der Metastasen kann in dieser Form nichts endgültiges ausgesagt werden. Durch Cytostatika werden Spontanremissionen beobachtet (Fall 22, 26). In 3 Fällen wurden Thorakotomien vorgenommen, um Metastasen aus dem Lungenparenchym zu entfernen. In einem Fall lebte die Patientin noch 22 Monate lang nach dem Eingriff (Nr.35). In einem zweiten Fall (Nr. 47) überlebte der Patient weitere 8 Monate, in einem dritten Fall (Nr. 40) lebt der Patient noch mit den Zeichen seiner Krankheit 16 Monate nach der ersten Thorakotomie. In einem Fall wurde eine Probethorakotomie durchgeführt, die jedoch eine zuweit fortgeschrittene Durchsetzung des Lungengewebes mit Metastasen zeigte, um eine Segmentresektion noch sinnvoll erscheinen zu lassen. Es scheint jedoch möglich zu sein, durch rechtzeitiges Eingreifen beim Auftreten von Solitätmetastasen in der Lunge die Überlebenszeit zu verlängern. Zuverlässige Angaben können jedoch nur Studien mit höheren Fallzahlen bringen.
Auch die Frage, inwieweit eine konsequente Cytostatikatherapie nach Operationen die Prognose beeinflußt, kann erst in einigen Jahren beantwortet werden (siehe Studie "Osteosarcome ..."). Im Moment sind jedoch positive Ansätze erkennbar: Zumindest läßt sich das Auftreten von Metastasen hinauszögern. Ob Cytostatika in allen Fällen eine Metastasierung verhindern können, bleibt fraglich.

In dieser Serie konnte beobachtet werden, daß nach dem Absetzen von Cytostatika bis dahin unerkannte Metastasen sich innerhalb kürzester Zeit entwickeln und sehr rasch zum Tode führen (Fall 34, 36).
Betrachtet man die Überlebensraten, so liegen die 2-Jahres-Raten von 31 % für das Osteosarkom und 25 % für das Ewing-Sarkom und einem Gesamtwert von 31 % noch durchaus im Bereich der Zahlen, die in der Literatur für diese Zeitspanne angegeben werden. Nach 5 Jahren lebten von den Patienten mit Ewing-Sarkom noch 10 % (vergleiche: FALK-ALPERT 1967: 8 %, MC CORMACK 1952: 12,1 %, MC SWAIN 1949: 10 %, LARSSON 1973: 17,2 %, BHANSALI DESAI: 1963: 5 %). Von den 15 Patienten mit Osteosarkom, die für die 5-Jahres-Überlebensaufstellung in Frage kommen, war nach dieser Zeit niemand mehr am Leben. Das Weltschrifttum gibt jedoch 5-Jahres-Raten von bis zu 20 % an (HAYLES 1960, SUTOW 1975, MARCOVE 1970, MC KENNA 1966, DAHLIN 1967). Von den 28 Patienten, die für die 10-Jahresberechnung herangezogen werden können, lebten nach dieser Zeit noch 1 (1 parossales Sarkom, 1 Ewing-Sarkom) = 7 % der Gesamtzahl, wobei der eine Patient kurz nach Erreichen der 10-Jahresgrenze verstarb (Nr. 22).
Betrachtet man die Überlebensraten bzw. die "Absterberaten", so ergibt sich (läßt man die Kurve "alleinige Operation", wo 2 Fälle von parossalem Sarkom mit günsti-

ger Prognose eingehen, außer Acht), daß die Therapieform Operation-Cytostatika und Bestrahlung die besten Frühergebnisse bringt. Bei dieser Therapieform leben nach 12 Monaten nach dem ersten Symptom noch 100 % der Patienten. Die besten Spätergebnisse bringt die Therapieform Operation - Cytostatika. Hier leben nach mehr als 36 Monaten (3 Jahren) - läßt man wieder die alleinige Operation außer Acht - noch über 30 % der Patienten. Die längste durchschnittliche Überlebenszeit (28,7 Monate) läßt sich ebenfalls durch Kombination aller 3 Methoden erreichen. Weshalb hier die Kombination Operation-Cytostatika relativ schlecht abschneidet (14 Monate) liegt zum Teil daran, daß für diese Aufstellung nur die Fälle verwendet wurden, bei denen der Patient bereits verstorben ist. In früheren Jahren wurde nicht mit der Konsequenz cytostatisch nachbehandelt, als dies heute der Fall ist. Die relativ langen mittleren Überlebenszeiten (27,4 Monate) der Therapiekombination Bestrahlung-Cytostatika, die hauptsächlich beim Ewing-Sarkom Anwendung fand, zeigt, daß diese Methode operativem Vorgehen zumindest beim Ewing-Sarkom nicht nachsteht.

Die mittleren Überlebenszeiten in Abhängigkeit der TMN-Klassifizierung zeigt nur insofern eine Besonderheit, als die Schwellung der regionalen Lymphknoten (Gruppe 4 Tx Mo N1) keine wesentlich schlechteren mittleren Über-

lebenszeiten aufweist, als die Gruppe 1 (Tx Mo No) ohne Metastasen und Lymphknotenschwellung. In Gruppe 2 (Tx M1 No) und Gruppe 3 (Tx M1 N1) sind die Mittelwerte mit 1-10 Monaten, durch die bereits erfolgte Metastasierung, sehr schlecht. Eine Erklärung der oben gemachten Beobachtung könnte sein, daß eine Schwellung der regionären Lymphknoten nicht unbedingt bereits eine Lymphknotenmetastasierung andeuten muß. Diese Schwellung könnte auch auf eine besonders starke Immunitätsreaktion des Körpers auf das Tumorgewebe hindeuten und somit die entsprechenden und z.T. noch etwas besseren Ergebnisse als in Gruppe 1 erklären. Dies sind jedoch Spekulationen, da auch hier die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen zu gering sind und, wie schon erwähnt, die TMN-Klassifizierung in dieser Serie mit gewissen Vorbehalten zu betrachten ist.

Warum nun die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten des Osteosarkoms in dieser Zusammenstellung so extrem schlecht sind, kann schwer erklärt werden. HAYLES (1966) und ROWLAND (1960) haben nachgewiesen, daß die Prognose des Osteosarkoms im Kindesalter nicht schlechter ist als im Erwachsenenalter. Man kann also Statistiken mit altersmäßig gemischtem Patientengut mit Statistiken, die nur Sarkome im Kindesalter behandeln, vergleichen. Die große Zahl von hochmalignen Formen in dieser Serie findet sich auch bei HAYLES (1960) - 125 von 129 Fällen mit Maligni-

tätsgrad III - IV nach Broders Indes -. Sie ist also in dieser Zusammenstellung kein außergewöhnliches Faktum. Es liegt im Bereich des möglichen, daß in dieser Serie durch die nochmalige Überprüfung der histologischen Präparate besonders strenge Auswahlkriterien zur Anwendung kamen. Es wurden alle Tumoren in die neue WHO-Klassifizierung eingruppiert, was in den anderen Serien zum großen Teil nicht geschehen ist. Dort waren zwar die Tumoren zumeist histologisch gesichert, eine eigene Nachuntersuchung ist jedoch sehr selten erwähnt. So wurde z.B. in dieser Serie ein als geheilt geltendes Osteosarkom nachträglich in die Gruppe der parossalen Sarkome eingereiht. Dies, und die Tatsache, daß in Statistiken mit besonders guten 5-Jahres-Raten z.T. alle Arten von Knochentumoren mit eingerechnet wurden (z.B. OTT 1963), ohne dies eigens kenntlich zu machen, trägt dazu bei, die Ergebnisse aus der Universitätsklinik München in einem anderen Licht erscheinen zu lassen. Es muß jedoch bemerkt werden, daß in der Vergangenheit durch mangelnde Koordination und Kooperation in Diagnostik und Therapie vermeidbare Fehler gemacht wurden. Die positive Wende liegt zu Beginn der 70er Jahre, so durch einheitliche personelle Führung und Engagement der Pessimismus, mit dem man lange den malignen Knochentumoren im Kindesalter gegenüberstand, abgebaut wurde. Die Beobachtungszeit ist heute noch zu kurz, um endgültige Aussagen

machen zu können. Es werden jedoch Therapiekombinationen konsequent angewendet (Operation - Bestrahlung - Cytostatika und Operation - Cytostatika), die sich auch in dieser Serie als erfolgreich und allen anderen Methoden überlegen erwiesen haben. Die ersten Erfolge sind ermutigend. In dieser Zeit gelang die erste als sicher geltende Heilung eines Osteosarkoms (Fall 37). Der Bub ist nun 4 Jahre nach der Operation rezidiv- und metastasenfrei. Es muß aber auch der Fall Nr. 40 in Erinnerung gerufen werden, wo trotz optimaler ärztlicher Versorgung der schicksalhafte Verlauf nur verzögert, jedoch nicht aufgehalten werden konnte.

Es gelingt mit den modernen Behandlungsmethoden zumindest das Leben der erkrankten Kinder in lebenswerter Form zu verlängern und dieser Erfolg im Kampf gegen die kindlichen Krebserkrankungen sollte als ein erfreuliches Zwischenresultat gewertet werden.

Was kann nun geschehen, um die Anamnesenzeiten zu senken? Erstens sollte durch verbesserte Aufklärung die Bevölkerung über die Symptomatik dieser Malignome im Kindesalter informiert werden. Es konnte in dieser Serie in einigen Fällen beobachtet werden, daß die von den Kindern geklagten Beschwerden wochen- und monatelang bagatellisiert und z.T. "mit alten Hausmitteln" in eigener Verantwortung "behandelt" wurden.

Zweitens sollte durch die medizinische Fachliteratur bei

den Allgemeinärzten, die ja meist zuerst mit den Patienten konfrontiert werden, die Existenz von malignen Knochentumoren im Kindesalter stärker ins Bewußtsein gerückt werden. Sie müßten bei unklarer Knochensymptomatik unverzüglich die Verdachtsdiagnose stellen und diese solang aufrechterhalten, bis durch weiterführende diagnostische Maßnahmen ein maligner Knochentumor ausgeschlossen wird.
Nur so kann es in Zukunft vermieden werden, daß Fehldiagnosen, wie sie in dieser Serie gestellt wurden, die exakte Diagnose und damit den Beginn einer spezifischen Therapie für Wochen oder Monate verzögern. Diese Zeit ist bei Malignomen des Knochens besonders wertvoll und kann entscheidend für das weitere Schicksal des kleinen Patienten werden.

Teil IV

Zusammenfassung:

1) Aus der Literatur über primär malignen Knochentumoren (und Randgebiete) werden die Angaben über Morbidität und Letalität sowie Genese, Ätiologie und Disposition erörtert. Über das Osteosarkom, das parossale Sarkom, das Chondrosarkom und das Ewing-Sarkom werden die wichtigsten Aussagen bezüglich Pathologie, Anamnese, Symptomatik, Diagnostik, Verlauf, Therapie und Prognose zusammengestellt.

2) 57 eigene Fälle von primär malignen Knochentumoren, die in der Zeit von 1947 - 1.9.1976 in der Kinderklinik der Universität München zur Beobachtung kamen, werden beschrieben.

3) Durch statistische Auswertung dieser 57 Fälle läßt sich feststellen:

a) Die Häufigkeit von primär malignen Knochentumoren bezogen auf die Gesamtzahl der stationären Aufnahmen beträgt 1 Promille.

b) Von 57 Fällen sind 28 (49 %) Osteosarkome, 2 (3 %) parossale Sarkome, 1 (1 %) Chondrosarkome und 26 (45 %) Ewing-Sarkome.

c) Die Geschlechtsverteilung beträgt 30 (♂) : 27 (♀) = 1,11 : 1.

d) Das Ewing-Sarkom zeigt eine stärkere Streuung über alle Altersjahrgänge, als das Osteosarkom, das hauptsächlich zu den Zeiten des größten Wachstumsschubes beginnt.

d) Die Gesamtanamnesezeit (1.Symptom - Diagnose) beträgt im Durchschnitt 4,7 Monate.

f) Die Zahl der primär unrichtigen Diagnosen liegt bei 50 % (Osteosarkom) und 73 % (Ewing-Sarkom).

g) Ein Trauma geben 21 % der Patienten in der Anamnese an, bei 3,5 % der Fälle ging eine Bestrahlung voraus.

h) Es werden folgende Symptome angegeben: Schmerz (94 %), Schwellung (87 %), Bewegungseinschränkung (59 %), Müdig-

keit (14 %), Appetit- und Gewichtsverlust (33 %), Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes (28 %), Fieber (33 %), lokale Erwärmungs-Gefäßreaktion (22 %), regionäre Lymphknotenschwellung (29 %), Spontanfraktur (7 %).

i) Die Tumoren finden sich zu 54 % in der rechten Körperhälfte, zu 37 % (Osteosarkom 61 %) im Kniegelenksbereich, zu 64 % in der unteren Extremität, zu 64 % in den langen Röhrenknochen.

j) Nach der TMN-Einteilung sind 57 % der Tumoren in Gruppe 1 (T o-4, Mo No), 7 % in Gruppe 2 (To-4, M1, No), 7 % in Gruppe 3 (To-4, M1, N1) und 28 % in Gruppe 4 (To-4, Mo, N1).

k) 58 % der gemessenen BKS-Werte sind erhöht, 94 % der $\alpha_2$-Werte in der Elektrophorese sind erhöht, 6 % der Leukozytenwerte sind erhöht.

l) Bei histologischer und röntgenologischer Diagnostik bestätigen sich die Angaben in der Literatur.

m) Die Angiographie wird in 14 % der Fälle, die Lymphographie in 1 % der Fälle, die Szintigraphie in 12 % der Fälle eingesetzt.

n) Es kommen folgende Therapieformen oder Kombinationen zur Anwendung: Bestrahlung, operatives Vorgehen, Bestrahlung - Cytostatika, operatives Vorgehen - Bestrahlung, Bestrahlung - operatives Vorgehen, operatives Vorgehen - Cytostatika. Operatives Vorgehen - Bestrahlung - Cytostatika, keine Therapie.

o) In 18 Fällen treten Rezidive auf, am häufigsten und schnellsten nach alleiniger Bestrahlung.

p) Bei 80 % aller Patienten treten Metastasen auf. Entweder sind diese bereits bei Diagnosestellung oder erst im weiteren Verlauf nachweisbar. Die Metastasen liegen beim Osteosarkom zu 95 % in der Lunge, während sie sich beim Ewing-Sarkom in Lunge, Skelett, ZNS, Haut und Abdomen manifestieren.

qu) Die 2-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten betragen für das Osteosarkom 31 %-0 %-0 %, für das Ewing-Sarkom 25 %-10 %-6 % (nach Diagnosestellung). Die besten Frühergebnisse (1 Jahr) bringt die Kombination aller 3 Behandlungsarten, die besten Spätergebnisse (3 Jahre und länger) die Methode Operatives Vorgehen - Cytostatika. Sind bei der Diagnosestellung bereits Metastasen vorhanden, so verschlechtert sich die Prognose erheblich, während die Schwellung der regionären Lymphknoten keine Beeinträchtigung der Prognose beinhaltet.

4) Folgerungen:

a) Da die primär malignen Knochentumoren selten vorkommen, kann nur ein größeres Zentrum, dem alle Fälle, die in einer Region auftreten, zugewiesen werden, genügend Erfahrung in Diagnostik und Therapie sammeln. In diesem Zentrum müssen Tumorspezialisten verschiedener Fachrichtungen in einem Team zusammenarbeiten. In der Kinderklinik der Universität München hat sich die Koope-

ration von Pathologen, Chirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten bereits seit einigen Jahren bewährt. Dem gleichen Zweck, nämlich der Vereinheitlichung und verbesserten wissenschaftlichen Bearbeitung der Behandlung von Knochentumoren dient auch der Zusammenschluß von 22 chirurgischen, orthopädischen und strahlentherapeutischen Kliniken in der BRD und der Schweiz zur "Interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren".

b) Die bestorganisierte zentrale Erfassung und Behandlung der Knochentumoren erweist sich jedoch als wertlos, wenn durch Eltern und zum Teil auch Ärzte die Frühdiagnose und Behandlung verzögert wird. Der Anteil der primären Fehldiagnosen liegt in dieser Serie hoch. Jeder Arzt, der mit unklaren Knochenschmerzen im Kindesalter konfrontiert wird, sollte die Verdachtsdiagnose stellen und aufrechterhalten, bis der Fall durch weiterführende Diagnostik, wie sie zum Teil nur in den Tumorzentren betrieben werden kann, geklärt ist.

Gleichwohl müssen die Eltern über die Symptome der kindlichen Krebserkrankungen in vernünftiger Weise (d.h. ohne eine Karzinophobie zu erzeugen) aufgeklärt werden, da auch in dieser Serie die frühmögliche Diagnose mehr durch die Eltern, denn den Arzt verzögert wurde. Die Feststellung von WITT (1975), daß eine Verbesserung der Ergebnisse der Behandlung maligner Knochengeschwülste nicht nur durch die richtige, sondern auch durch die

frühestmögliche Diagnose erzielt werden kann, soll an dieser Stelle unterstrichen werden.

c) Ein letzter Punkt erscheint erwähnenswert: Wenn durch die verbesserten Methoden in der Behandlung der Knochentumoren eine Verlängerung der Lebenserwartung oder vollständige Heilungen erzielt werden, so erscheint es notwendig, den Betroffenen, die diese Erfolge meist mit dem Verlust einer Gliedmaße bezahlen, durch rasche und optimale prothetische Versorgung so schnell wie möglich die Rehabilitation in Familie, Schule oder Beruf zu ermöglichen, um ihnen das Leben mit ihrem Leiden und den Kampf gegen ihr Leiden so erträglich wie möglich zu gestalten.

Teil V: Literaturübersicht

Aakhus T.
Eide O.
Stokke T.
Parosteal osteogenic sarcoma
In: Acta Radiologica, 54 (1960): 29

Aakhus T.
Eide O.
Höeg K.
Poppe E.
Osteosarcoma - a review of 71 cases
In: Acta Chirurgica Scandinavica, 126 (1963): 520

Adler C.P.
Klinische und morphologische Aspekte maligner Knochentumoren
In: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 99 (1974): 655

Alpert L.J.
Abaci J.F.
Werthamer S.
Radiation-induced extraskeletal osteosarcoma
In: Cancer, 31 (1973): 1359

Auerbach O.
Friedman M.
Weiss L.
Amory H.J.
Extraskeletal osteogenic sarcoma arising in irradiated tissue
In: Cancer, 4 (1951): 1095

Bergström R.
Rylander R.
Skeletal sarcoma in Sweden 1959-1968
In: Lakartidningen, 70 (1973): 3687

Bernstein M.A. Ewings Sarcoma - a case report
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 39 A (1957): 216

Betke K.
Lampert F.
Riegel K. Elementare Pädiatrie
Verlag: Thieme
Stuttgart 1974

Bhansali S.K.
Desai P.B. Ewings Sarcoma - observations on 107 cases
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 45 A (1963): 541

Bloodgood J.C. Bone Tumours - Benign and malignant a brief summary of the salient features 370 cases
In: American Journal of Surgery, 34 (1920): 229

Bloom H.J.G.
Lemerle J.
Neidhardt M.K.
Voûte P.A. Cancer in children
Clinical Management
Verlag: Springer
Heidelberg-Berlin-New York 1975

Bösch J. Die Prognose des Knochensarkoms
In: Münchner Medizinische Wochenschrift,18 (1969): 1036

Boyd J.T.
Doll R.
Hill G.B.
Sissons H.A.
Mortality from primary tumours of bone in England and Wales, 1961-1963
In: British Journal of Preventive and Social Medicine, 23 (1969): 12

Buff H.U.
Knochentumoren - Chirurgische Aspekte
In: Helvetica Chirurgica Acta, 40 (1973): 41

Caceres E.
Zaharia M.
Massive preoperative radiation therapy in the treatment of osteogenic sarcoma
In: Cancer, 30 (1972): 634

Cade S.
Bone sarcoma in children
In: Neoplasia in childhood
Yearbook of medical Publishers
Chicago 1967

Cade S.
Symposium: Primary malignant tumours of bone
In: British Journal of Radiology, 20 (1947): 10

Cederlöf S.
Hiertonn T.
Salén E.
A follow-up study of osteogenic sarcoma
In: Acta Orthopädica Scandinavica, 30 (1960): 107

Chapchal G. Einige Schwierigkeiten und Irrtümer bei der Diagnostik von Knochentumoren In: Helvetica Chirurgica Acta, 40 (1973): 87

Chapchal G. Operative Treatment of Bone Tumours Verlag: Thieme Stuttgart 1970

Christensen F.C. Bone tumors. An analysis of one thousand cases with spezial reference of location age and sex In: Annals of Surgery, 81 (1925): 1074

Codman E.A. Registry of Bone Sarcoma In: Surgery, Gynecology and Obstretics, 92 (1926): 381

Codman E.A. The nomenclature used by the Registry of Bone Sarcoma In: American Journal of Roentgenology, 13 (1925): 105

Coley B.L. Higninbotham N.L. Groesbeck H.P. Primary reticulum-cell sarcoma of bone summary of 37 cases In: Radiology, 55 (1950): 641

Coley B.L.
Pool J.L.
Factors influencing prognosis in osteogenic sarcoma
In: Annals of Surgery, 112 (1940): 1114

Coley W.B.
Coley B.L.
Primary malignant tumors of the long bones
In: Archives of Surgery, 13 (1926): 779

Copeland M.M.
Primary malignant tumors of bone- evaluation of current diagnosis and treatment
In: Cancer, 20 (1967): 738

Coventry M.B.
Dahlin D.C.
Osteogenic Sarcoma- a critical analysis of 430 cases
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 39 A (1957): 741

Dahlin D.C.
Bone Tumors: general aspects and data on 3987 cases
Verlag: C.C. Thomas
Springfield, USA 1967

Dahlin D.C.
Coventry M.B.
Osteogenic Sarcoma. A study on 600 cases
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 49 A (1967): 101

Dahlin D.C.
Henderson E.D.
Mesenchymal Chondrosarcoma. Further Observations on a new entity
In: Cancer, 15 (1962): 410

Dahlin D.C.
Coventry M.B.
Scanlon P.W.
Ewings Sarcoma - a critical analysis of 165 cases
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 43 A (1961): 185

Dahlin D.C.
Henderson E.D.
Chondrosarcoma - a surgical and pathological problem. Review of 212 cases.
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 38 A (1956): 1025

Daum R.
Maligne Knochengeschwülste im Kindesalter
In: Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie, 339 (1975): 347

Delling G.
Fortschritte in der morphologischen Diagnose von Knochentumoren
In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 102 (30) (1977): 1093-6

Doege H.
Herbst J.
Die Leistungsfähigkeit szintigraphischer und angiographischer Untersuchungen bei Knochentumoren
In: Radiologische Diagnose, 15 (1974): 163

Dominiok G.W.
Knoch H.G.
Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochenerkrankungen
Verlag: Gustav Fischer
Jena 1971

Dowling E.A.
Mesenchymal Chondrosarcoma
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 46 A (1964): 747

Dwinnell D.C.
Dahlin D.C.
Ghormley R.K.
Parosteal osteogenic sarcoma
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 36 A (1954): 732

Eder M.
Gedigk P.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Verlag: Springer
Berlin, Heidelberg, New York 1974

Encke A.
Köhler C.
Ott G.
Roehl F.
Willert G.
TMN Classification for the Evaluation of Therapeutic Results and Prognosis of Osteosarcoma
In: Chapchal G.
Operative Treatment of Bone Tumors
Verlag: Thieme
Stuttgart 1970

Engfeldt B. Pathology of Bone Tumors
In: Chapchal G.
Operative Treatment of Bone Tumors
Verlag: Thieme
Stuttgart 1970

Evans A.E.
Donaldson M.H. Chemotherapie
In: Cancer in Children
Bloom et al.
Verlag: Springer
Heidelberg-Berlin-New York 1975

Evans H.L. Prognostic factors in chondro-sarcoma of bone
In: Cancer 40(2): 818-31
USA 1977

Ewing J. Neoplastic Diseases
Verlag: W.S.Saunders Company
Philadelphia-London 1942

Ewing J. A review of the classification of bone tumors
In: Surgery, Gynecology and Obstretics, 68 (1939): 971

Ewing J. — The place of biopsy in bone sarcoma
In: American Journal of Surgery,
27 (1935): 26

Ewing J. — Diffuse endothelioma of bone
In: Proceedings of New York Pathology
Society, 21 (1921): 17

Falk S.
Alpert M. — Five Years survival of patients with
Ewings sarcoma
In: Surgery, Gynecology and Obstretics,
124 (1967): 319

Finkel M.P.
Reilly C.A.
Biskis B.O. — Pathogenesis of Radiation and Virus-
Induced Bone Tumors
In: Malignant Bone Tumors
Grundmann E.
Verlag: Springer
Heidelberg-Berlin-New York 1976

Francis K.C.
Phillips R.
Nickson J.J.
Woodard H.Q.
Higinbotham N.L.
Coley B.L. — Massive preoperative irradiation
in the treatment of osteogenic sarcoma
in children
In: American Journal of Roentgenology,
72 (1954): 813

Fraumeni J.F. Stature and malignant tumors of bone in childhood and adolescence In: Cancer, 20 (1967): 967

Freiberger R.H. The role of the radiologist in the management of the child with suspected bone tumor In: Cancer,35 (1975): 925

Friedman M.A. Carter S.K. The therapy of osteogenic sarcoma: Current status and thoughts for the Future In: Journal of Surgical Oncology, 4 (1972): 482

Geerling E.M. Knochensarkome im Kindesalter Ein klinischer Beitrag mit 20 eigenen Fällen Inauguraldissertation an der LMU München München 1960

Geiger H. Brandeis W.E. Georgi P. Die Knochenszintigraphie mit Fluor 18 eine Suchmethode für ossäre Metastasen bei malignen Tumoren im Kindesalter In: Monatsschrift Kinderheilkunde, 122 (1974): 588

Geschickter C.P.
Copeland M.
Tumors of Bone
Verlag: Lippincott
Philadelphia 1949

Ghaed N.
Thrall J.H.
Pinsky S.M.
Johnson M.C.
Detection of extraossous metastases from osteosarcoma with 99 MTCPoly-phosphate bone scanning
In: Radiology, 112 (1974): 375

Ghadially F.N.
Metha P.N.
Ultrastructure of osteogenic sarcoma
In: Cancer, 25 (1970): 1457

Grundmann E.
Malignant Bone Tumors
Verlag: Springer
Heidelberg-Berlin-New York 1976

Harnack G.A.
Kinderheilkunde
Verlag: Springer
Berlin, Heidelberg, New York 1974

Hayles A.B.
Dahlin D.C.
Coventry M.B.
Osteogenic Sarcoma in Children
In: Journal of American Medical Association, 174 (1966): 1174

Hecker W.Ch.
Schiersmann S.
Prinzipien und Ergebnisse in der Behandlung kindlicher Krebserkrankungen Dargelegt am osteogenen Sarkom, Wilmstumor und Neuroblastom
In: Münchener Medizinische Wochenschrift, 116 (1974): 1143

Heiss W.H.
Ott G.
Pieper M.
Diagnostik und Heilchancen beim Ewing-Sarkom
In: Therapiewoche, 13, 2o (1970): 553

Hellner H.
Über Knochengeschwülste
In: Münchener Medizinische Wochenschrift, 107 (1965): 977

Hellner H.
Behandlung und Prognose der Knochensarkome
In: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 68.Tagung Bundesrepublik 1951

Hellner H.
Die Knochengeschwülste
Verlag: Julius Springer, Berlin 1938

Hems G.
Aetiology of bone cancer and some other cancers in the young
In: British Journal of Cancer, 24 (1970): 208

Henderson E.D.
Dahlin D.C.
Chondrosarcoma of bone - a study of 288 cases
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 45 A (1963): 1450

Herzog K.H.
Buchda G.
Ergebnisse der Behandlung von 170 Knochen- und Weichteilsarkomen
In: Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie, 312 (1960): 256

Hipp E.
The significance of angiographie in the operative indication for the treatment of bone tumors
In: Chapchal G.
Operative Treatment of Bone Tumors
Verlag: Thieme
Stuttgart 1970

Hoppe D.
Möglichkeiten und Grenzen der Strahlentherapie bei malignen Knochengeschwülsten
In: Deutsches Gesundheitswesen, 27 (1972): 1113

Housberg M.
Kenin A.
Primary reticulum-cell sarcoma of bone
In: American Journal of Surgery, 99 (1957): 584

Hustu H.O.
Holton Ch.
James D.
Pinkel D.
Treatment of Ewings-Sarcoma in concurrent radiotherapy and chemotherapy
In: Journal of Paediatrics,
73 (1968): 249

Idelberger K.H.
Lehrbuch der Orthopädie
Verlag: Springer
Heidelberg-Berlin-New York 1975

Idelberger K.H.
Die Knochentumoren des Kindesalters
In: Verhandlungen der deutschen orthopädischen Gesellschaft
(Beilageheft zur Zeitung Orthopädie),
93 (1960): 166

Ivins J.C.
Dahlin D.C.
Reticulum-cell sarcoma of bone
In: Journal of Bone and Joint Surgery,
35 A (1953): 835

Jaffè H.L.
Tumors and tumorous conditions of the Bones and Joints
Verlag: Lea & Febiger
Philadelphia 1958

Jenkin R.D.T.
Ewings Sarcoma - a study of treatment methods
In: Clinical Radiology,
17 (1966): 97

Jenkin R.D.T.
Rider W.D.
Sonley M.J.
Ewings Sarcoma - a trial of adjuvant Total-Body Irradiation
In: Radiology, 96 (1970): 151

Jenny M.
Meyer K.
Cadalbert M.
Lungenmetastasen von Knochentumoren Indikation und Resultate der chirurgischen Behandlung
In: Helvetica Chirurgica Acta, 40 (1973): 245

Jensen A.B.
Spjut H.J.
Smith M.N.
Rapp F.
Intracellular branched tubular structures in osteosarcoma. An ultrastructural and serological study.
In: Cancer, 27 (1971): 1440

Jesserer H.
Knochenkrankheiten
Verlag: Urban und Schwarzenberg
München - Berlin - Wien 1971

Kadin M.E.
Bensch K.G.
On the origin of Ewings Tumor
In: Cancer, 27 (1971): 257

Kaufman S.L.
Stout A.P.
Extraskeletal osteogenic sarcoma and chondrosarcomas in children
In: Cancer, 16 (1963): 432

Kayser P.S. — Benigne Knochentumoren im Kindesalter
Ein klinischer Beitrag mit 81 eigenen Fällen
Inauguraldissertation an der LMU München
München 1971

Keyl W.
Hör G. — Angiographie, Szintigraphie und Thermographie bei Knochentumoren
In: Münchener medizinische Wochenschrift, 116 (1974): 307

Kiesewetter W.B.
Mason E.J. — Malignant Tumors in Childhood
In: Journal of American Medical Association, 172 (1960): 1117

Klümpner A.
Weller S. — The possibilities of peripheral arteriographie and the significance of intraosseous angiographie in the indication for operative treatment of bone tumors.
In: Chapchal G.
Operative Treatment of Bone Tumors
Verlag: Thieme
Stuttgart 1970

Kolodny A. — The primary malignant Tumors of Bone and the Giant-Cell-Tumor
Verlag: Surgery Publication Company,
Chicago 1927

Kozlova A.V. Resultate der Strahlentherapie und der kombinierten Behandlung bei Patienten mit primären malignen Knochengeschwülsten in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation und dem histologischen Befund.
In: Radiologie - Radiotherapie, 10 (1969): 325

Kuffer F.
Wagner H.P.
Laissue J. Maligne Knochentumoren im Kindesalter
In: Praxis 59, 38 (1970): 1319

Lampert F. Krebs im Kindesalter
Leitfaden der pädiatrischen Onkologie
Verlag: Urban und Schwarzenberg
München - Berlin - Wien 1974

Lange M. Knochentumoren aus der Sicht des Internisten
In: Verhandlungen der deutschen orthopädischen Gesellschaft, 93 (1960): 175

Larsson S.E.
Lorentzon R.
The incidence of malignant primary bone tumors in relation to age, sex and site. A study of osteogenic sarcoma, chondrosarcoma and Ewing-sarcoma diagnosed in Sweden from 1958-1968
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 56 B (1974): 534

Larsson S.E.
Boquist L.
Bergdahl L.
Ewing Sarcoma - a consecutive series of 64 cases diagnosed in Sweden 1958-1967
In: Clonical Orthopedics and Related Research, 95 (1973): 263

Lee S.
Mackenzie D.H.
Osteosarcoma - a study of the value of preoperative megavoltage radiotherapy
In: British Journal of Surgery, 51 (1969): 252

Lennert K.A.
Kornhuber B.
Gemeinhardt D.
Maligne Knochentumoren im Kindesalter
Bericht über 41 Fälle
In: Zeitung Kinderchirurgie Band 10 (1971): 429

Li F.P.
Cassady J.R.
Barnett E.
Cancer mortality following irradiation in infancy for hämangioma
In: Radiology, 113 (1974): 117

Lichtenstein L. Bone Tumors
Verlag: C.V. Mosby
Saint Louis 1972

Lichtenstein L.
Jaffé H.L. Ewings-Sarcoma of Bone
In: American Journal of Pathology,
23 (1947): 43

Lichtenstein L.
Jaffé H.L. Chondrosarcoma of Bone
In: American Journal of Pathology,
19 (1943): 553

Liebegott G. Pathologie der Knochentumoren im
Kindesalter
In: Zeitung Kinderchirurgie,
Suppl. 2, Band 6
(1969): 327

Lindbom A.
Söderberg G.
Spjut H.J. Primary Chondrosarcoma of Bone
In: Acta Radiologica, 55
(1961): 81

Lindbom A.
Söderberg G.
Spjut H.J. Osteosarcoma - A review of 96 cases
In: Acta Radiologica, 56
(1961): 1

Linder F.
Pieper M.
Ott G.
Becker W.
Willert H.G.
Zur Therapie der Knochengeschwülste
Ergebnisse einer Gemeinschaftsstudie
an 527 Fällen
In: Chirurg, 45 (1974): 54

Linder F.(Leiter)
Becker W.
Daum R.
Georgi P.
Ott G.
Poppe H.
Scherer E.
Schweikert C-H.
Ühlinger E.
Wagner G.
Witt A.N.
Rundgespräch zum Thema Knochen-
geschwülste
In: Langenbecks Archiv für klinische
Chirurgie (Kongressbericht 1975), 339
(1975): 351

Magnus H.A.
Wood H.L.C.
Primary reticulo-sarcoma of bone
In: Journal of Bone and Joint Surgery,
38 B (1958): 258

Makai F.
Bélan A.
Málek P.
Lymphatic metastases of bone tumors
In: Lymphology, 4 (1971): 109

Marcove R.C. The treatment of malignant tumors by conservative surgery
In: Grundmann E.
Malignent Bone Tumors
Verlag: Springer
Heidelberg-Berlin-New York 1976

Marcove R.C.
Miké V.
Hajek J.V.
Levin A.G.
Hutter R.V. Osteogenic sarcoma under the age of 21 - a review of 145 operative cases
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 52 A (1970): 411

Mc Cormack L.J.
Dockerty M.B.
Ghormley R.K. Ewings Sarcoma
In: Cancer, 5 (1952): 85

Mc Cormack L.J.
Ivins J.C.
Dahlin D.C.
Johnson E.W. Primary reticulum-cell sarcoma of bone
In: Cancer, 5 (1952):1182

Mc Kenna R.J.
Schwinn C.P.
Soong K.Y.
Higinbotham N.L. Sarcomata of the osteogenic series- an analysis of 552 cases
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 48 A (1966): 1

Mc Swain B.
Byrd B.F.
Inman W.O.
Ewings - Tumor
In: Surgery, Gynecology and Obstretics, 89 (1949): 209

Meister P.
Knochentumoren bei Kindern und Jugendlichen. Pathologische Anatomie und Röntgenbefunde
In: Röntgen - Berichte, Bd. 4, Heft 2
Bundesrepublik 1975

Meister P.
Persönliche Mitteilungen

Michael P.
Tumors of Infancy and Childhood
Verlag: Lippincott Company
Philadelphia-Montreal 1964

Morton D.L.
Malmgren R.A.
Human Osteosarcomas. Immunologic Evidence suggesting an associated infectious Agent
In: Science, 162 (1968): 162

Morton J.J.
Mider G.B.
Chondrosarcoma
In: Annals of Surgery, 126 (1947): 895

Nitzsche E.
Eberhardt H.J.
Strietzel M.
Zur Therapie bösartiger Knochentumoren
In: Radiobiologia - Radiotherapia, 15 (1974): 243

The Netherlands Committee of Bone Tumors (NTR)
Radiological atlas of Bone Tumors
Verlag: Mouton & Co
The Hague, Paris 1973

O'Hara J.M.
Hutter R.V.P.
Foote F.W.
Miller T.
Woodard H.Q.
An analysis of thirty patients surviving longer than ten years after treatment for osteogenic sarcoma
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 50 A (1968): 335

O'Neal L.
Ackerman L.V.
Chondrosarcoma of Bone
In: Cancer, 5 (1952): 551

Ott G.
Hamzei H.
Ergebnisse operativer und konservativer Therapie bei Knochensarkomen im Kindesalter
In: Deutsches Medizinisches Journal, 21. Jahrgang, Heft 2
Bundesrepublik 1970

Ott G.
Ehlers P.
Zur Klinik und Ätiologie der Knochentumoren
In: Die Medizinische Welt,
14 (1963): 1907

Parker F.
Jackson H.
Primary Reticulum-cell Sarcoma of Bone
In: Surgery, Gynecology and Obstretics,
68 (1939): 45

Pearlman A.W.
Growth rate investigation and tumor lethal dose in Ewings Sarcoma
In: Acta Radiologica,
12 (1973): 57

Phelan J.T.
Cabrera A.
Chondrosarcoma of Bone
In: Surgery, Gynecology and Obstretics,
119 (1964): 42

Phelan J.T.
Cabrera A.
Ewings Sarcoma
In: Surgery, Gynecology and Obstretics,
118 (1964): 795

Phemister D.B.
Chondrosarcoma of Bone
In: Surgery, Gynecology and Obstretics,
50 (1930): 216

Phillips A.J. A Mortality study of primary Tumors of Bone in Canada
In: Canadien Medical Association Journal, 92 (1965): 391

Pinkel D. Actinomycin D in childhood cancer
In: Pediatrics, 23 (1959): 324

Pinkel D. Cyclophosphamid in children with cancer
In: Cancer, 33 (1962): 384

Plüss H.J. Chemotherapie der Knochentumoren
In: Helvetica Chirurgica Acta, 40 (1973): 69

Poppe E.
Liverud K.
Efskind J. Osteosarcoma
Acta Chirurgica Scandinavica, 134 (1968): 549

Price C.H.G. Primary Bone - forming tumors and their Relationship to skeletal Growth
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 40 B (1958): 574

Price C.H.G. Multifocal osteogenic sarcoma
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 39 B (1957): 524

Price C.H.G. Osteogenic Sarcoma - an analysis of the age and sex incidence In: British Journal of Cancer, 9 (1955): 558

Pritchard D.J. Ivins J.C. Ritts R.E. Immunologic Aspects of Human Sarcomas In: Grundmann E. Malignant Bone Tumors Verlag: Springer Heidelberg-Berlin-New York 1976

Pschyrembel W. Klinisches Wörterbuch Verlag: Walter de Gruyter Berlin 1969

Rick W. Klinische Chemie und Mikroskopie Verlag: Springer Heidelberg-Berlin-New York 1974

von Ronnen J.R. Röntgenologische Diagnostik und Differentialdiagnostik der wichtigsten primären Knochentumoren im Kindesalter In: Zeitung Kinderchirurgie, Suppl. zu Band 6, (1969): 351

Rosen G.
Tan C.
Sanmaneechai A.
Beattie E.J.
Marcove R.
Murphy M.L.
The rationale for multiple drug chemotherapie in the treatment of osteogenic sarcoma
In: Cancer, 35 (1975): 936

Rosen G.
Suwansirikul S.
Kwon C.
Tan C.
Wu S.J.
Beattie E.J.
Murphy M.L.
High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue and adriamycin in childhood osteogenic sarcoma
In: Cancer, 33 (1974):1151

Rowland S.A.
Dahlin D.C.
Hayles A.B.
Sullivam C.R.
Diagnosis and Treatment of Bone Tumors in Children
In: Journal of American Medical Association, 174 (1960): 489

Sachs L.
Angewandte Statistik
Verlag: Springer
Berlin-Heidelberg-New York 1973

Salzer M.
Vorläufige Ergebnisse der Metastasenprophylaxe beim Osteosarkom
In: Krebsarzt, 23 (1968): 251

Salzer M. Die Cytostatika in der Tumorbehandlung - Klinische Erfahrungen mit der cytostatischen Behandlung von Knochentumoren
In: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie 56.Kongress Wien
Verlag: Enke
Stuttgart 1970

Sandritter W. Makropathologie
Verlag: Schattauer
Stuttgart-New York 1973

Sandritter W. Histopathologie
Verlag: Schattauer
Stuttgart-New York 1973

Schobinger v.Schowingen R. Primary reticulum-cell sarcoma of bone
In: American Journal of Surgery, 93 (1957): 41

Schajowitz F. Hokama J. Aspiration (Puncture or Needle) Biopsy in Bone Tumors
In: Grundmann E.
Malignant Bone Tumors
Verlag: Springer
Heidelberg-Berlin-New York 1976

Schajowitz F.
Ackermann L.V.
Sobin L.H.
Sissons H.A.
Torloni H.
International Classification of Tumors No. 6
Histological Typing of Primary Bone Tumors and Tumor-like Lesions
World Health Organisation Genf 1972

Simmons C.C.
Bone Sarcoma - Factors influencing Prognosis
In: Surgery, Gynecology and Obstretics, 68 (1939): 67

Stewart-Harrison R.
Ewings Bone Sarcoma
In: British Journal of Radiolgy, 7 (1934): 580

Strander H.
In: International Workshop on Interferon in the Treatment of Cancer
March 31, April 1 and 2, 1975
New York

Suit H.D.
Role of the therapeutic radiolgy in cancer of bone
In: Cancer, 35 (1973): 930

Sutow W.W.
Suit H.D.
Martin R.G.
Bone Tumors
In: Bloom et al.
Cancer in Children - Clinical Management
Verlag: Springer
Heidelberg-Berlin-New York 1975

Sutow W.W.
Vietti T.
Fernbach D.
Clinical Paediatric Oncology
Verlag: Mosby & Company
Saint Louis 1973

Sutow W.W.
Sullivan M.P.
Cyclophosphamide therapy in children with Ewings Sarcoma
In: Cancer Chemotherapy Reports, 23 (1962): 55

Sweetnam R.
Knowelden J.
Seddon H.
Bone Sarcoma: Treatment by irradiation amputation or a combination of the two.
In: British Medical Journal, 2 (1971): 363

Swoboda W.
Knochentumoren - eine Auswahl
In: Archiv und Atlas der normalen und pathologischen Anatomie und Röntgenbilder, 78 (1969): 217

Troell A.
Trauma und Knochensarkom
In: Virchows Archiv, 283 (1932): 550

Tudway R.C.
The place of external irradiation in the treatment of osteogenic sarcoma
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 35 B (1953): 9

Ühlinger E. Osteoplastic osteosarcoma
In: Archiv für orthopädische Unfallchirurgie,
87 (3) (1977): 361

Ühlinger E. Pathologische Anatomie der Knochengeschwülste
In: Chirurg, 45 (1974): 62

Ühlinger E. Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Prozesse
In: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Pathologie,
58 (1974): 249

Ühlinger E. Pathologische Anatomie der Knochengeschwülste
In: Helvetica Chirurgica Acta,
40 (1973): 5

Ühlinger E.
Botsztejn Ch.
Schinz H.R. Ewing-Sarkom und Knochenretikulosarkom- Klinik, Diagnose, Differentialdiagnose
In: Oncologica,
1 (1948): 193

Unni K.K.
Dahlin D.C.
Beabout J.W.
Periosteal osteogenic sarcoma
In: Cancer, 37 (1976): 2476

Unni K.K.
Dahlin D.C.
Beabout J.W.
Ivins J.C.
Parosteal Osteogenic Sarcoma
In: Cancer, 37 (1976): 2466

Urtasun R.C.
Mc Connachie P.
Merz T.
Radiation damage to the periphery and center of human osteogenic sarcoma. Histologic and tissue culture studies
In: Cancer, 31 (1973): 1354

Vitalli H.P.
Zur Differentialdiagnose maligner Knochentumoren bei Jugendlichen
In: Archiv für orthopädische Unfallchirurgie, 52 (1961): 547

Vribe-Botero G.
Primary osteosarcoma of bone clinicopathologic investigation of 243 cases with necropsy-studies
In: American Journal of Clinical Pathology, 67 (5) (1977): 427

Wang C.C.
Fleischli D.J.
Primary Reticulum-cell Sarcoma of Bone
In: Cancer,22 (1968): 994

Wang C.C.
Schulz M.D.
Ewings-Sarcoma - a study of fifty cases treated at the Massachusetts General Hospital 1930-1952
In: New England Journal of Medicine, 248 (1953): 571

Weber G.
Feindt A.
Szepan B.
Die osteogenen Sarkome der Kinder und Jugendlichen
In: Zeitung Kinderchirurgie, Suppl. zu Band 6 (1969): 376

Wehrle K.
Differenzen zwischen Röntgenbild und Szintigramm maligner Knochentumoren und Bedeutung für die Therapieplanung
In: Röntgenblätter, 27 (10) (1974): 498

Weinfeld M.S.
Dudley H.R.
Osteogenic Sarcoma - a follow-up study of 94 cases observed at the Massachusetts General Hospital from 1920-1960
In: Journal of Bone and Joint Surgery, 44 A (1962): 269

Welcker U.
Bellmann G.
Schubert W.
Ist eine Therapie bei Lungenmetastasen eines Knochensarkoms noch sinnvoll?
In: Zeitung Kinderchirurgie, Suppl. zu Band 6 (1969): 116

Wellauer J.
Röntgendiagnostik der Knochentumoren
In: Chirurg, 45 (1974): 49

Welte W.
Braun M.
Knochentumoren im Kindesalter
In: Monatsschrift für Kinderheilkunde, 122 (1974): 65

Willert H.G.
Pieper M.
Becker W.
Cserhati M.
Köhler C.
Kuttig H.
Ott G.
Sarfert D.
Schettler G.
Zur Heilchance bösartiger Knochentumoren
In: Archiv für orthopädische und Unfallchirurgie, 76 (1973): 83

Willis C.
Campbell M.D.
Osteogenic Sarcoma with report of cases
In: American Journal of Surgery, 20 (1933): 575

Witt A.N.
Chirurgische Behandlung der malignen Knochengeschwülste
In: Langenbecks Archiv für klin.Chirurgie, 339 (Kongressbericht 1975) (1975): 339

## Lebenslauf

| | |
|---|---|
| 12. 8.1952 | Geburt als 2. Tochter des Staatsbeamten Anton Kühnhauser und seiner Ehefrau Rosalia, geb. Sperl |
| 1958 | Kath. Mädchenvolksschule Traunstein |
| 1962 | Annette-Kolb-Gymnasium Traunstein, neusprachlicher Zweig |
| 1971 | Reifeprüfung |
| 1971 | Im Wintersemester 1971/72 Beginn des Studiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München<br>Fach: Chemie |
| 1972 | Im Sommersemester 1972 Studienfachwechsel<br>Fach: Humanmedizin |
| 1972 | Naturwissenschaftliche Vorprüfung |
| 1974 | Ärztliche Vorprüfung |
| 1975 | 1.Teil der Ärztlichen Prüfung |
| 1977 | 2.Teil der Ärztlichen Prüfung |
| 1978 | 3.Teil der Ärztlichen Prüfung |
| Mai 1978 | Approbation zum Arzt |

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr. W.Ch. Hecker für die Annahme der Arbeit sowie Herrn Dr. F. Zimmermann für die Überlassung des Themas sowie die stets freundliche und zuvorkommende Betreuung. Ferner Herrn Prof. Dr. P. Meister für die Begutachtung der histologischen Präparate, Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Zenker für die Überlassung der Unterlagen aus der Orthopädischen Klinik Harlaching, Herrn Prof. Dr. Haas für die Beratung in onkologischen Fragen, Frau S. Kling für die Beratung in technischen und organisatorischen Fragen sowie allen anderen Personen, welche in irgendeiner Weise zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.